

PERIZENTRISCHE INVERSIONEN
DES CHROMOSOM 6

BERICHT ÜBER ZWEI FÄLLE UND ÜBERSICHT
ÜBER DIE PARTIELLEN MONOSOMIEN UND TRISOMIEN

von

Christine Weigmann
aus
Nürnberg

Diss. Erlangen
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546206_0095

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. R. A. Pfeiffer

PERIZENTRISCHE INVERSIONEN DES CHROMOSOM 6

BERICHT ÜBER ZWEI FÄLLE UND ÜBERSICHT
ÜBER DIE PARTIELLEN MONOSOMIEN UND TRISOMIEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Christine Weigmann

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. R.A. Pfeiffer

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.1984

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet, die mir
das Studium der Medizin ermöglicht haben.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
1. Kasuistik	2
1.1. Falldarstellung Nr. 1	2
1.1.1. Eigene Beobachtungen im Fall Nr. 1	2
1.1.2. Cytogenetische Untersuchungen	5
1.1.3. Immungenetik	5
1.1.4. Dermatoglyphen	5
1.1.5. Epikrise	6
1.2. Falldarstellung Nr. 2	6
1.2.1. Eigene Beobachtungen im Fall Nr. 2	6
1.2.2. Cytogenetische Untersuchungen	6
1.2.3. Weitere Befunde	7
1.2.4. Epikrise	7
2. Aberrationen des Chromosom 6	8
2.1. Inversionen	8
2.2. Reguläre Trisomien des Chromosom 6	10
2.3. Partielle Trisomien	10
2.3.1. Partielle Trisomie des kurzen Armes	10
2.3.2. Partielle Trisomie des langen Armes	12
2.4. Partielle Monosomien	14
2.4.1. Partielle Monosomie des kurzen Armes	14
2.4.2. Partielle Monosomie des langen Armes	14
2.4.3. Ringchromosom 6	16
3. Diskussion	18
3.1. Duplikationsdefizienzen bei den vorliegenden Inversionen	18
3.2. Balancierte Aberration-Phänotyp - Mögliche Ursachen der Anomalien	20
3.3. Die Untersuchung des HLA-Systems als Feinanalyse bei Aberrationen des Chromosom 6 mit Beteiligung der Region 6p21	22

	Seite
Zusammenfassung	23
Tabelle 1 : Perizentrische Inversionen des Chromosom 6	28
Tabelle 2a: Partielle Trisomie 6p	29
Tabelle 2b: Symptome bei partieller Trisomie 6p	30
Tabelle 3a: Partielle Trisomie 6q	31
Tabelle 3b: Symptome bei partieller Trisomie 6q	32
Tabelle 4a: Partielle Monosomie 6q	33
Tabelle 4b: Symptome bei partieller Monosomie 6q	34
Tabelle 5a: Ringchromosom 6	35
Tabelle 5b: Symptome bei Ringchromosom 6	36
Tabelle 6: Perizentrische Inversionen mit unklarem pathol. Phänotyp nach Kaiser (1980)	37
Bildanhang	S.38
Literaturhinweis	S. 45

PERIZENTRISCHE INVERSIONEN DES CHROMOSOM 6

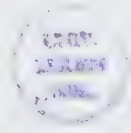
BERICHT ÜBER ZWEI FÄLLE UND ÜBERSICHT ÜBER DIE PARTIELLEN TRISOMIEN UND MONOSOMIEN

EINLEITUNG

Bis vor wenigen Jahren waren Inversionen ausgesprochen seltene cytogenetische Befunde (Moorhead, 1976). Heute gehören sie mit einer Häufigkeit von 1 - 2 % (Moorhead, 1976; Kaiser, 1980) zu den häufigeren Chromosomenveränderungen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß mit der routinemäßigen Anwendung der Bänder-techniken bei cytogenetischen Untersuchungen auch Inversionen entdeckt werden, die die Form des Chromosoms nicht verändern. Perizentrische Inversionen des Chromosom 6 gelten weiterhin als Rarität (Kaiser, 1980). In der Literatur konnten wir nicht mehr als zehn Fälle einer perizentrischen Inversion des Chromosom 6 finden.

In dieser Arbeit werden zwei neue Fälle von perizentrischer Inversion 6 vorgestellt. In dem ersten Fall handelt es sich um eine familiäre perizentrische Inversion inv (6) (p21q11) bei einem weiblichen Säugling mit schwerer Tonus- und Bewegungsstörung. Der gleiche Karyotyp wurde bei dem klinisch unauffälligen Vater gefunden.

Im zweiten beschriebenen Fall wurde eine perizentrische Inversion inv (6) (p22;q14) bei einem gesunden Mann, dessen Ehefrau wiederholt Totgeburten hatte, und bei dessen ebenfalls gesunder Mutter entdeckt. In einer erneuten Schwangerschaft der Ehefrau wurde mittels pränataler Diagnostik der gleiche cytogenetische



Befund bei dem inzwischen geborenen klinisch unauffälligen Kind erhoben.

Perizentrische Inversionen können in der Meiose zu Duplikationsdefizienzen führen, bei denen sowohl ein Teil des Chromosom deletiert als auch ein anderer verdoppelt ist. Um eine Aussage bezüglich der phänotypischen Auswirkungen einer solchen Duplikationsdefizienz des Chromosom 6 machen zu können, mußten die bisher bekannten Fälle von partieller Monosomie und Trisomie des Chromosom 6 zusammengestellt werden. Bisher sind zwölf Fälle von partieller Trisomie des kurzen Armes, zwanzig Fälle von partieller Trisomie des langen Armes, zehn Fälle von partieller Monosomie des langen Armes und neun Fälle von Ringchromosomen veröffentlicht. Die Bruchstellen sind zwar ungleich, dennoch heben sich bereits jetzt einige Phänotypen als Syndrome hervor.

Das Chromosom 6 hat sich im Laufe der Evolution der Primaten offensichtlich kaum verändert. De Grouchy und Turleau (1977) bezeichnen es deshalb als "Paläochromosom". Neben dem Chromosom 1 ist es das Chromosom mit der am besten bekannten Genkartierung. Neben anderen bekannten Genen enthält es den HLA-Locus. Der bei der Genkartierung oft beschrittene Weg von Familienstudien der Chromosomenmarker kann beim HLA-Locus zur Feinanalyse bei Brüchen innerhalb des Genortes angewandt werden.

1. K A S U I S T I K

1.1. FALLDARSTELLUNG NR. 1

1.1.1. EIGENE BEOBACHTUNGEN IM FALL Nr. 1

Die Probandin wurde am 23.5.1979 als erstes Kind junger, nicht verwandter Eltern geboren. Der Schwangerschaft waren keine Fehlgeburten vorausgegangen. Auch in der Familie sind keine Fehlgeburten bekannt. Die Familienanamnese des Vaters ist völlig unauffällig, eine Cousine zweiten Grades der Mutter litt an Epilepsie.

Die Geburt erfolgte nach 39-wöchiger unauffälliger Schwangerschaft mittels Vakuumextraktion bei vorhandener Wehentätigkeit. Das Neugeborene wog 2400 g, hatte eine Länge von 53 cm und einen Kopfumfang von 34 cm. Der Apgar-Index betrug nach einer Minute und nach fünf Minuten 9, nach zehn Minuten 10. Bis auf ein seit den ersten Lebenstagen hörbares Herzgeräusch verlief die Entwicklung des Kindes zunächst unauffällig.

Mit fünfeinhalb Monaten traten erstmals Krämpfe in Form von tonischen Beugungen des Rumpfes und der Extremitäten auf. Sie wurden als BNS-Krämpfe mit wenig ausgeprägter Salaam-Komponente charakterisiert. Ihr wiederholtes Auftreten erforderte einen Klinikaufenthalt. Obwohl unter Clonazepam die Anfälle sistierten, normalisierte sich die Hirnstromtätigkeit erst durch eine Dexamethasonkur.

Während des stationären Aufenthaltes fiel eine zunehmende neurologische Symptomatik auf: Der Kopf wurde beim Traktionsversuch nicht mitgenommen. Der seitliche Hängeversuch und die Reflexe nach Vojta und Landau fielen pathologisch aus. Die Pupillen reagierten auf Licht, es erfolgte aber kein Fixieren mit den Augen. Der akustische Blinzelreflex war positiv. Im EEG fand sich zunächst eine Hypsarrhythmie mit dominierenden langsamen hohen Wellen (1-2/sec), schnellen Wellen (11-12/sec) und Krampfpotentialen. Bei der Entlassung war das EEG aber altersentsprechend und ohne Herdbefund.

Die üblichen Laborbefunde und insbesondere der Liquorstatus, die Komplementbindungsreaktionen für Zytomegalie und Toxoplasmose und die Wassermannreaktion waren unauffällig. Die Aktivitäten der lysosomalen Enzyme, die bei Sphingolipidspeicherkrankheiten defekt sind, lagen im Normbereich. Der Abfall des Natriumspiegels unter Dexamethason führte zu einer schweren Enteritis, die mit Infusionen behandelt wurde. Das EKG und der Röntgenbefund des Schädels waren normal. Im CCT fand sich ein mittelständiges, mäßig erweitertes, etwas rechtsbetontes Ventrikelsystem, eine leichte Erweiterung und grobe Strukturierung der äußeren Liquorräume über beiden Stirnhirnen

und auffällig weite, plumpe, verdickt wirkende frontale Hirnwindungen mit ebenso plumpen Hirnfurchen. Mit Clonazepam war das Kind ein halbes Jahr ohne Anfälle. Die neurologischen Symptome besserten sich nicht. In dieser Zeit wurde die Patientin in der Frühförderung krankengymnastisch betreut. Im Anschluß an eine DT-Impfung traten erneut Krämpfe auf, die sich mit zunehmender Stärke wiederholten und zur erneuten stationären Aufnahme führten. Während der Anfälle waren die Extremitäten jetzt eher schlaff, das Kind war blaß und blickte starr in eine Richtung. Nach kurzer Dauer war es wieder ansprechbar. Trotz zusätzlicher Behandlung mit Primidon konnte nur eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit erreicht werden. Nach einer erfolglosen Cortisonanwendung brachte erst eine ACTH-Kur Anfallsfreiheit.

Während des Klinikaufenthaltes wurden bei dem jetzt ein Jahr und vier Monate alten Kind folgende Befunde erhoben: guter Allgemein- und Ernährungszustand, Körpergewicht 10,7 kg (10. Perzentile), Mikrozephalie (Kopfumfang 44 cm), schwere Tonus- und Bewegungsstörung mit Hypotonie, seitengleicher, erheblich reduzierter Spontanmotorik, Froschhaltung, vermehrter Faustung, in Rückenlage linkskonvexer Rumpfhaltung. Die Patientin kann weder sitzen noch stehen oder sprechen, scheint aber zu hören. Der optikofaziale Reflex ist abgeschwächt, eine Fixation mit den Augen möglich. MER sind seitengleich abgeschwächt, Babinski negativ. Beim Traktionsversuch wird der Kopf schlecht kontrolliert, man findet eine Strecktendenz der Beine. Eine Kontaktaufnahme ist kaum möglich.

Die Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit, das EMG, die ophthalmologische Untersuchung, das EKG und eine Röntgenaufnahme des Handskelets zeigten keine pathologischen Veränderungen. Ebenso wenig fanden sich bei den Laboruntersuchungen irgendwelche Besonderheiten, insbesondere verliefen das Aminosäurescreening in Plasma und Urin und der Schnelltest auf Mucopolysaccharidosen negativ.

Das EEG war dysrhythmisch mit generalisierter gemischter Krampfaktivität aus dem Bereich der Hypsarrhythmie.

1.1.2. CYTOGENETISCHE UNTERSUCHUNG

Beim erstmaligen Auftreten der Krämpfe wurde eine Chromosomenanalyse aus Lymphozytenkulturen veranlaßt (Kultur Nr. 8464). In den in konventioneller Weise mit Orcein dargestellten Karyogrammen fanden sich in der Gruppe C nur elf Homologenpaare, und statt eines zweiten Chromosom 6 fand sich ein den Chromosomen der B-Gruppe ähnliches Chromosom.

Mittels G-, Q-Banding und BRDU/Acridinorange-Färbung konnte dieses als Chromosom 6 mit einer perizentrischen Inversion identifiziert werden.

In allen untersuchten Zellen fand sich der Karyotyp 46 XX inv (6) (p21q11).

Beim Vater wurde mit den beschriebenen Methoden die gleiche Strukturanomalie gefunden: 46 XY inv (6) (p21q11) (Kultur Nr. 8777). Die Mutter (Kultur Nr. 8778) des Kindes, der Großvater (Kultur Nr. 8959) und die Großmutter (Kultur Nr. 8958) väterlicherseits haben einen unauffälligen Chromosomensatz.

1.1.3. IMMUNGENETIK

Die Untersuchung des HLA-Systems ergab einen unauffälligen Befund (PD Dr.med. Bertrams, Elisabeth-Krankenhaus Essen).

Vater :	HLA- A28/Aw32	Bw44/Bw60	Cw3	DR1/DR5
Mutter :	HLA- A22/A28	B14 /Bw44		DR5
Proband:	HLA- A28	B14 /Bw44		DR5

1.1.4. DERMATOGLYPHEN

Die Untersuchung der Hautleisten der Hände ergab keine Besonderheiten.

ad 1.1.4. DERMATOGLYPHEN

	Papillarleisten der Fingerbeeren								Verlauf der Hauptlinien der Hände		Papillarleisten der Handflächen	
	rechts				links				rechts	links	rechts	links
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	Th/I.II.III.IV	Th/I.II.III.IV
Vater	U	W	U	U	U	U	W	U	U	U	0/0	0/0
Mutter	DW	R	U	U	U	U	U	U	A	102	0/0	0/0
Proband	U	DW	U	U	U	U	U	A	U	111	0/0	0/0

1.1.5. EPIKRISE

Bei einem Säugling mit schwerer Tonus- und Bewegungsstörung und geistiger Retardierung wurde eine perizentrische Inversion 6 nachgewiesen.

Für die klinischen Symptome konnte keine Erklärung gefunden werden. Ein Zusammenhang mit dem Fall einer Epilepsie in der Familie der Mutter ist aufgrund des entfernten Verwandtschaftsgrades unwahrscheinlich.

Es muß davon ausgegangen werden, daß das Kind die Inversion in unveränderter Form vom Vater geerbt hat. Eine Deletion wurde mit den angewandten Methoden ausgeschlossen. Auch das Erscheinungsbild spricht gegen eine chromosomale Ursache der Entwicklungsstörung.

1.2. FALLDARSTELLUNG NR. 2

1.2.1. EIGENE BEOBACHTUNGEN IM FALL Nr. 2

Proband ist ein 1952 geborener gesunder Mann, dessen Ehefrau drei Fehl- bzw. Totgeburten hatte. Die Chromosomenanalyse in einem auswärtigen Labor deckte eine perizentrische Inversion 6 auf. Der Karyotyp der Ehefrau ist normal.

In der vierten Schwangerschaft wurde eine pränatale Chromosomenanalyse an Amnionzellen durchgeführt und die gleiche Strukturaberration festgestellt. Das inzwischen geborene Kind ist gesund.

1.2.2. CYTOGENETISCHE UNTERSUCHUNGEN

Eine perizentrische Inversion am Chromosom 6 wurde in Amnionzellen mit QFQ nachgewiesen (FW 1269):

46 XY inv (6) (p22;q14).

Bei dem Vater (Kultur Nr. 9450) wurden mittels Prometaphasenanalyse die Bruchstellen bei p22,2q14 festgelegt. Dieser Befund entspricht der Voruntersuchung durch das cytogenetische Labor der Kinderpoliklinik der Universität München (Nr. 588/76).

Die Chromosomenanalyse gesunder Angehöriger des Probanden deckte die gleiche Anomalie bei der Mutter auf (Kultur Nr. 10181).

1.2.3. WEITERE BEFUNDE

Die Ehefrau des Probanden hatte 1975 eine Totgeburt in der 26. Schwangerschaftswoche. Nach den Angaben des behandelnden Arztes handelt es sich um einen intrauterinen Fruchttod. 1976 hatte sie eine Totgeburt in der 18. SSW ("Abortus incompletus", "entzündlich infiltrierter intrauteriner Abort", "Toxoplasmosetest negativ").

1979 hatte die Frau eine Totgeburt in der 23. SSW. Der Fetus und die Plazenta wurden am pathologischen Institut der Medizinischen Hochschule Lübeck (PD Dr.med. H. Rehder; Unters.-Nr. 7822/79-F609) untersucht. Der Befund entsprach einem weitgehend regelhaft entwickelten leicht hypotrophen weiblichen Fetus mit angedeuteter Potter-Facies: Hypertelorismus, waagrecht stehende Lidspalten, weit auslaufender Epikanthus beidseits, kurze, breite, im Bereich der Nasenwurzel eingesunkene Nase mit abgebogener Nasenspitze, kurzes prominentes Philtrum, großer Mund, vertiefte Einkerbung zwischen Unterlippe und Kinn, Retrogenie, große tief ansetzende, flach ausgewalzte Ohrmuscheln, Cutis laxa im Nackenbereich, leicht aufgetriebenes Abdomen und überproportional lange Arme. Außerdem wurden ein Rippendefekt beidseits, eine partiell intrahepatisch gelegene Gallenblase und eine leichte Schlängelung und Erweiterung der Ureteren festgestellt. Die leichten Anomalien wurden als Folgen einer länger bestehenden Olygohydramnie gedeutet. An der Plazenta wurde eine entzündliche Chorioamnionitis gefunden.

1.2.4. EPIKRISE

Bei einem gesunden Mann wurde wegen wiederholter Totgeburten der Ehefrau eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Es wurde

eine perizentrische Inversion 6 festgestellt. Bei der ebenfalls phänotypisch unauffälligen Mutter des Probanden wurde der gleiche cytogenetische Befund erhoben.

In einer erneuten Schwangerschaft des Ehepaares wurde mittels pränataler Untersuchung an Amnionzellen bei dem inzwischen wie zu erwarten gesund geborenen Kind die gleiche Inversion wie beim Vater festgestellt.

Die sich zwangsläufig stellende Frage, ob die wiederholten Totgeburten der Ehefrau mit dem cytogenetischen Befund beim Ehemann in Zusammenhang stehen, kann nicht geklärt werden, da außer nach dem letzten Abort die Feten nicht genauer untersucht wurden. Die bei der letzten Totgeburt festgestellte leichte Verformung des fetalen Schädels und die leicht atypische Physiognomie des Feten wurden allerdings nicht als chromosomal bedingte Symptome gedeutet.

2. A B E R R A T I O N E N D E S C H R O M O S O M 6

Bei der genetischen Beratung der Familien unserer Probanden stellt sich zum einen die Frage nach der Dignität einer perizentrischen Inversion des Chromosom 6 - besonders wenn dieser cytogenetische Befund sowohl bei klinisch unauffälligen als auch bei erkrankten Familienmitgliedern erhoben wird -, zum anderen die Frage nach den klinischen Auswirkungen einer sich aus einer solchen Inversion möglicherweise ergebenden Duplikationsdefizienz.

Zur Beantwortung dieser Fragen ist die Kenntnis der bisher beschriebenen Fälle von perizentrischer Inversion 6 und der partiellen Trisomien und Monosomien des Chromosoms unerlässlich.

2.1. INVERSIONEN (Tab. 1)

Parazentrische Inversionen des Chromosom 6 sind nicht bekannt. In der Literatur konnten wir dagegen zehn Fälle von perizentrischer Inversion 6 finden.

Drei der zehn Inversionen wurden aufgrund von mit Duplikationsdefizienzen verbundenen klinischen Manifestationen entdeckt (Pearson et al, 1979; Magenis et al, 1978; Schroer et al, 1980). In allen drei Fällen führte eine familiäre Inversion in der dritten Generation zu einer partiellen Trisomie des Chromosom 6, zweimal zu einer partiellen Trisomie des langen Arms (25q $\rightarrow$ qter; 23q $\rightarrow$ qter), einmal zu einer partiellen Trisomie des kurzen Arms (21p $\rightarrow$ ppter); verbunden damit waren partielle Monosomien der kurzen (25p $\rightarrow$ ppter) bzw. der langen Arme (27q $\rightarrow$ qter). Die klinischen Bilder ähneln denen der partiellen Trisomien.

In sieben Fällen waren die Inversionen offensichtlich balanciert, wobei in zwei Fällen (Lamm et al, 1974; Nielsen & Sillesen, 1975) die Träger der Inversion klinisch unauffällig waren und zufällig bei einer cytogenetischen Reihenuntersuchung gefunden wurden.

Dagegen wurde bei drei Fällen die cytogenetische Untersuchung aufgrund von ungeklärten klinischen Symptomen wie Hypotonie der Muskulatur, Retardierung, Gesichtsmißbildungen veranlaßt. Sie erbrachte den Befund einer balancierten Inversion (Schmidt & Samson, 1978; Emanuel, 1978; Duckett & Roberts, 1980). Bei dem Patienten von Heinemann et al (1979) wurde ein Rieger-Syndrom diagnostiziert. In einem Fall handelt es sich um einen cytogenetischen Zusatzbefund bei Klinefeltersyndrom (Stengel-Rutkowski, 1980).

Das Geschlechtsverhältnis aller gefundenen Überträger der Anomalie beträgt ♂ : ♀ = 15:13, in zwei Fällen liegen keine diesbezüglichen Angaben vor (Nielsen & Sillesen, 1975; Schmidt & Samson, 1978). Es fällt auf, daß alle Probanden mit pathologischem Phänotyp weiblichen Geschlechts sind, ebenso wie alle Träger einer Duplikationsdefizienz.

Bei 48 Risikoschwangerschaften ergab sich eine Segregation von normal:balanciert:unbalanciert:Abort = 13 (27%):19 (40%):3 (6%):12 (25%). Allerdings können diese Zahlen nur mit Vorbehalt gelten, da die Angaben zur Familienanamnese zum Teil unvollständig sind oder völlig fehlen.

Mit dem vorliegenden Fall 1 kann keine der anderen perizentrischen Inversionen des Chromosom 6 ohne Vorbehalte verglichen werden. Zwar haben in drei Fällen (Schmidt & Samson, 1978; Emanuel, 1978; Duckett & Roberts, 1980) Träger einer offensichtlich balancierten Inversion wie unsere Probandin einen pathologischen Phänotyp, es lassen sich auch gemeinsame Symptome wie Hypotonie der Muskulatur und Retardierung finden, jedoch handelt es sich in allen drei Fällen um Neumutationen bei unauffälligem Karyotyp der Eltern. Die Bruchstellen sind ebenfalls unterschiedlich (S. Tab. 1).

In den Fällen, in denen eine familiäre Inversion vorliegt, sind entweder alle Träger klinisch unauffällig, wie auch im oben beschriebenen Fall 2, oder es sind Duplikationsdefizienzen aufgetreten.

2.2. REGULÄRE TRISOMIEN DES CHROMOSOM 6

Eine reguläre Trisomie des Chromosom 6 ist offensichtlich nicht mit dem Leben vereinbar. Jedenfalls wurde eine solche lediglich dreimal bei großen cytogenetischen Untersuchungsreihen spontaner Aborte gefunden (Kajii et al, 1973; Kajii et al, 1980; Hassold et al, 1978). Geraedts & Haak (1976) veröffentlichten den Fall eines Patienten mit aplastischer Anämie, in dessen Knochenmarkzellen ein Mosaik 46 XY / 47 XY +6 auftrat. Die peripheren Lymphozyten hatten einen normalen Chromosomensatz.

2.3. PARTIELLE TRISOMIEN

2.3.1. Partielle Trisomie des kurzen Armes (Tab. 2)

Das klinische Bild bei partieller Trisomie 6p ist ein definiertes Syndrom (De Grouchy & Turleau, 1977). Insgesamt sind zwölf Fälle bekannt (s. Tab. 2).

Bei einem Fall handelt es sich um eine Duplikationsdefizienz bei perizentrischer Inversion 6 des Vaters (Pearson et al, 1979),

alle anderen partiellen Trisomien sind Folge von familiären Translokationen mit Beteiligung der Autosomen 2,3,13,15,18 und zweimal des Chromosoms 20. Außer bei der Translokation t (6;18) (Turleau et al, 1978), bei der der Abschnitt 18q21-qter deletiert ist, betreffen die mit der partiellen Trisomie 6p verbundenen Monosomien nur ein Band des jeweiligen Chromosoms. Vererbt wurde die Strukturanomalie in zehn Fällen vom Vater, nur zweimal von der Mutter.

Die Kinder kamen nach normal langer Schwangerschaftsdauer mit einem niedrigen Geburtsgewicht von durchschnittlich 2156 g zur Welt. Diese Hypotrophie persistierte während der gesamten Beobachtungsdauer (11/12).

Fünf der Kinder verstarben vor Erreichen des ersten Lebensjahres, zwei weitere vor einem Alter von drei Jahren. Bei allen Kindern wurde die Diagnose im Säuglings- oder frühesten Kleinkindesalter gestellt.

Wenn die Kinder nicht schon früh verstarben, waren sie psychisch und motorisch schwer retardiert. Es findet sich ein in typischer Weise mißgebildeter Kopf: Akrozephalie (9/12), große Fontanellen (6/12), klaffende Schädelnähte (3/12), aber auch Kraniosinostosis (2/12). Der Augenabstand ist vermindert (6/12), die Lidspalten sind eng, man findet Blepharophimosis (8/12) und Blepharoptosis (5/12). Zum Teil werden Mikrophthalmie (5/12), Strabismus (4/12), Nystagmus (4/12) und Katarakt (2/12) diagnostiziert. Die Nasenwurzel ist verbreitert (5/12). Der Mund ist klein mit schmalen Lippen (6/12) und langem Philtrum (4/12). Zum Teil haben die Kinder ein spitzes Kinn (3/12), einen hohen gotischen Gaumen (1/12) oder einen Spaltgaumen (2/12). Die Ohren sitzen tief und sind teilweise mißgebildet (11/12).

Bei manchen Patienten (4/12) fallen ein kongenitaler Hautsinus und multiple Angiome der Haut auf. Zwei der Patienten haben Klumpfüße, bei zwei anderen wird von einer abnormen Zehenstellung berichtet.

An den inneren Organen werden folgende Mißbildungen gefunden: Herzfehler (6/12), abnorm gelappte Lungen (2/12), kleine Nieren (4/12). In vier Fällen fällt eine rezidivierende Proteinurie auf. Bei der Autopsie der verstorbenen Patienten zeigen sich Degenerationen und Fehlbildungen des Gehirns (4/7): subarachnoidale Hämorrhagien, chronische Meningitis mit Fibrose (Therkelsen et al, 1971, Fall d Tab. 2), leichte chronische Enzephalopathie (Therkelsen et al, 1971, Fall b Tab. 2), Polymikrogyri und Arhinenzephalie (Pearson et al, 1979), Enzephalomalazie, Hydrozephalus Internus, Gliose (Breuning et al, 1977). Einige auffällige Symptome, die nur bei jeweils einem der Patienten vorkommen, wie Epikanthus und Knollennase (Chiyo et al) kurzer Hals, 11 Rippen und vorgewölbtes Hinterhaupt (Bernheim et al, 1979), extrem lange Wimpern, hohes Serumkalium (Côté et al), Syndaktylie (Rosi et al, 1979) und erhöhte Frequenz von Wirbeln bei den Hautleisten (Turleau et al, 1978) werden als durch unterschiedliche Rassen bedingte Variante (Chiyo et al, 1975), bzw. als typische Symptome für die jeweiligen partiellen Monosomien 2p, 22q, 13q und 18q interpretiert.

2.3.2. Partielle Trisomie des langen Armes (Tab. 3)

Es sind bisher zwanzig Fälle einer partiellen Trisomie 6q bekannt, wobei in drei Fällen (Lejeune et al, 1968; Chen et al, 1975; Clark et al, 1980) je zwei Fälle in einer Familie gefunden wurden. Der bei allen Patienten ähnliche Symptomenkomplex erlaubt es, von einem Trisomie 6q-Syndrom zu sprechen.

Nur in einem Fall handelt es sich um eine Neumutation, in allen anderen Fällen führten Rekombinationen familiärer balancierter Strukturanomalien zum imbalancierten Chromosomensatz. Zwölfmal waren diese Strukturanomalien balancierte Translokationen, zweimal Insertionen (ins (5;6), ins (3;6)) und zweimal eine perizentrische Inversion des Chromosom 6 (s. Tab. 3). An den Translokationen sind die Chromosomen 2,4,9,10,11,14,16 und je zweimal die Chromosomen 3 und 22 beteiligt. Die Größe des tri-

somen Segments variiert von 6q15 → qter (3mal), 6q21 → qter (5mal), 6q22 → qter (1mal), 6q23 → qter (2mal), 6q25 → qter (5mal) bis zu 6q26 qter (1mal). Zwei der Fälle (Rohde & Catz, 1964; Lejeune et al, 1968) wurden vor Einführung der Bändertechniken untersucht, hier liegen keine genaueren Angaben vor. Der kleinste trisome Abschnitt, der allen Patienten gemeinsam ist, ist also das Segment 6q26 → qter. Bis auf einen Fall mit Inversion (Magenis et al, 1978) war stets die Mutter Träger der zur Trisomie führenden balancierten Strukturanomalie. Das Geschlechtsverhältnis der Patienten beträgt ♂ : ♀ = 7:12, über einen Patienten (Seabright, 1977) liegen hierüber keine Angaben vor. Bei neun der siebzehn Familien wird von erhöhten Abortraten berichtet.

Die Patienten hatten ein niedriges Geburtsgewicht von durchschnittlich 2575 g. Sechs Patienten verstarben noch perinatal oder im frühen Säuglingsalter, drei waren Frühgeburten. Zwei Kinder hatten Organmißbildungen. Die anderen Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnose ein Alter bis zu 23 Jahren erreicht.

Die Hauptsymptome des Trisomie 6q-Syndroms sind schwerste psychomotorische Entwicklungsverzögerung (15/20) und Minderwuchs (16/20). Charakteristischerweise findet man Mikrozephalie (14/20) und Akrozephalie (9/20). Das Gesicht zeigt ein typisches, auffällig flaches Profil mit breiter Nasenwurzel (11/20), breiter Nasenspitze (8/20), Hypertelorismus (11/20), antimongoloiden Lidspalten (8/20), Mikrognathie (14/20) und fischmaulartigem, kleinem, nach unten gezogenem Mund (10/20). Die Ohren sind mißgebildet (13/20).

Der Hals ist kurz, zeigt oft ein Pterygium (13/20). Fast immer wird über Veränderungen an Knochen, Gelenken oder Muskulatur berichtet. Sie reichen von Kontrakturen der großen Gelenke (10/20), Klumpfüßen (12/20) mit überlappenden Zehen (10/20) und häutigen Syndaktylien (7/20) bis zu ulnaren Deviationen (6/20) und kurzer (5/20), spitzer (5/20) Form der Finger. Auch progressive Skoliosen, besonders bei den älteren Patienten werden erwähnt (5/20).

Ein hypoplastisches Genitale findet sich in sieben Fällen. Mißbildungen innerer Organe werden nur selten gefunden (6/20): kongenitale Herzvitien (6/20), Hirnmißbildungen (2/20). Möglicherweise existiert ein für dieses Syndrom typisches Dermatoglyphenmuster: erhöhte Anzahl von Bögen und hypoplastische Handlinien.

2.4. PARTIELLE MONOSOMIEN

2.4.1. Partielle Monosomie des kurzen Armes

Deletionen des kurzen Arms des Chromosom 6 sind nicht bekannt. Diese Tatsache entspricht der Beobachtung von Sandler & Hecht (1973), daß sich ein Verlust an genetischem Material für den menschlichen Organismus offensichtlich viel schädlicher auswirkt als ein Überschuß. So wird eine Vermehrung bis zu 10% des haploiden autosomalen Chromosomensatzes noch toleriert, dagegen ist ein Verlust von höchstens 2-3% noch mit dem Leben vereinbar.

Bei den unter dem Abschnitt Inversionen erwähnten Duplikationsdefizienzen mit partieller Trisomie 6q (Schroer et al, 1980; Magenis et al, 1978) sind zwar die Segmente 6p25→pter bzw. 6p23→pter deletiert, jedoch sind diese Abschnitte sehr klein und werden nicht mit dem klinischen Bild in Zusammenhang gebracht.

2.4.2. Partielle Monosomie des langen Armes (Tab. 4)

Eine partielle Monosomie 6q wurde bisher in zehn Fällen festgestellt. Obwohl die Patienten mehrere gemeinsame Symptome zeigen, zeichnet sich in der Literatur bisher ein Monosomie-6q-Syndrom nicht ab.

Achtmal trat die Struktur-anomalie als Neumutation auf. Einmal führte eine balancierte reziproke Translokation t(2;6) des Vaters zu einem Ringchromosom 2 mit Deletion fast des gesamten Armes 6q (Maraschio et al, 1979). Im anderen Fall

(Mikkelsen & Dyggve, 1973) war eine Tandemtranslokation $\text{tan}(6;15)$ des Vaters die Ursache der Deletion. Die Größe des deletierten Segments ist sehr unterschiedlich. Viermal betrifft die Deletion den Abschnitt $6q25 \rightarrow qter$, zweimal den Abschnitt $6q23 \rightarrow qter$, einmal den Abschnitt $6q15 \rightarrow qter$, einmal den Abschnitt $6q15 \rightarrow q21$, und einmal den Abschnitt $6q13 \rightarrow q15$.

Die Familienanamnese der Patienten ist durchweg unauffällig. Weder ist das Alter der Eltern überdurchschnittlich erhöht, noch finden sich mutagene Faktoren. Die Schwangerschaften waren von normaler Dauer, trotzdem wogen die Kinder bei der Geburt nur 2062 g im Durchschnitt. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen ($\sigma:\varphi = 8:2$). Bereits kurz nach der Geburt oder im frühen Säuglingsalter traten bei fast allen Kindern (7/10) Ateminsuffizienzen auf. Bei fünf Kindern waren diese durch apnoische Anfälle verursacht, bei dem Fall von McNeal et al (1977) durch wiederholte pulmonale Infektionen, bei dem Patienten von Goldberg et al (1980) durch eine persistierende Obstruktion der oberen Luftwege. Bei allen Patienten wurde die Diagnose im frühen Säuglings- oder Kleinkindesalter gestellt, bei einem Patienten jedoch erst im Alter von 52 Jahren.

Die Patienten sind in ihrer psychischen, motorischen und körperlichen Entwicklung schwer beeinträchtigt (9/10). Der Schädel ist klein (7/10). Durch Epikanthus (6/10) und breite Nasenwurzel (4/10) erscheint der Augenabstand vergrößert, zum Teil läßt sich ein Hypertelorismus nachweisen (3/10). Die Stellung der Lidspalte wird als mongoloid (3/10), manchmal aber auch als antimongoloid bezeichnet (3/10). Die Nasenspitze ist verdickt und hervorstehend (4/10). Der Unterkiefer ist klein (7/10). Der Mund hat nicht bei allen Patienten eine auffällige Form, zum Teil erscheint er jedoch fischmaulartig (3/10) mit langem Philtrum (3/10). Eine Gaumenspalte findet sich in zwei Fällen. Die Ohren sind bei fast allen Patienten tiefsitzend (9/10) und mißgebildet (7/10).

Der Hals ist kurz (4/10).

Eine Hüftgelenksdysplasie wird in drei von zehn Fällen, Klinodaktylie der Zehen in vier von zehn Fällen beschrieben. Häufiger sind Anomalien der Hände (6/10) in Form von Beugekontrakturen und Mißbildungen der Finger wie Klinodaktylie und auffällig spitze Form.

Hypoplasie des Genitale wurde in sechs Fällen, ein kongenitales Herzvitium in vier Fällen diagnostiziert.

Sofern pathologische Befunde von Dermatoglyphen erwähnt werden, wird von abnormen Beugefurchen (2/10) und vermehrten Wirbeln auf den Fingerbeeren berichtet (2/20).

2.4.3. Ringchromosom 6 (Tab. 5)

Neben der partiellen Monosomie 6q gibt es eine weitere Struktur-anomalie des Chromosom 6, die mit einer Deletion verbunden ist: das Ringchromosom. Mit diesem cytogenetischen Befund ist ein seit längerer Zeit bekanntes klinisches Syndrom verbunden (De Grouchy & Turleau, 1977). In jüngerer Zeit sind weitere Patienten mit diesem Symptomenkomplex beschrieben worden (Sélé et al, 1977; Carnevale et al, 1979; Kini et al, 1979; Cruz-Marin et al, 1980).

Bei allen neun bekannten Fällen trat die Struktur-anomalie de novo auf. Das männliche Geschlecht scheint häufiger betroffen zu sein ($\sigma:\varphi = 7:2$). Das Alter der Eltern zum Zeitpunkt der Geburt der Patienten ist nicht erhöht. Das niedrige durchschnittliche Geburtsgewicht von 2852 g bei normaler Schwangerschaftsdauer ist möglicherweise erklärbar durch ein erhöhtes Auftreten nicht lebensfähiger Zellen mit nur einem Chromosom 6 aufgrund einer Malsegregation des Ringes bei den mitotischen Teilungen. Durch die erhöhte Frequenz nicht lebensfähiger Zellen reduziert sich das Wachstumspotential des Kindes (Cruz-Marin et al, 1980). Bis auf einen Grenzbefund (Carnevale et al, 1979) sind die Kinder in ihrer geistigen und körperlichen Entwicklung erheblich eingeschränkt.

Entscheidend für die klinische Diagnose ist das Vorhandensein einer typischen, stets mit Mikrozephalie verbundenen fazialen Dysmorphie, die von manchen Autoren als "Vogelgesicht" (V.d. Berghe et al, 1974; Carnevale et al, 1979; Kini et al, 1979; Cruz- Marin et al, 1980) beschrieben wird: Der Augenabstand ist vergrößert (5/9), es findet sich ein bilateraler Epikanthus (5/9), die Nasenwurzel ist verbreitert (5/9). Der kleine, fliehende Unterkiefer (6/9), und die großen tiefsitzenden Ohren (8/9) verstärken die Disproportion des Gesichtes. Weiterhin sind charakteristisch ein hoher gotischer Gaumen (5/9), ein kurzer Hals (4/9) und verzögerte Knochenreifung (4/9). Bei vier Patienten wird ein pathologischer Augenbefund erhoben. V.d.Berghe et al, (1977) erwähnen bei ihrem Patienten Nystagmus und Embryotoxon, Salamanca et al, (1975) Megalocornea und Embryotoxon, Sélé et al, (1977) eine Optikusatrophie. Andere schwere Mißbildungen kommen nur vereinzelt vor (siehe Tab. 5).

Sofern eine Untersuchung der Hautleisten vorliegt, wird von einem gehäuftem Auftreten von Wirbeln (3/9) berichtet. Zwei Patienten haben eine Vierfingerfurche.

Die erheblichen klinischen Symptome sind nicht ohne weiteres durch den cytogenetischen Befund zu erklären. Die Bruchstellen sind auf die äußersten juxatelomeren Segmente beschränkt. Ein exakter Nachweis, ob die Deletion des kurzen oder langen Armes überwiegt, ist aufgrund des gleichen Färbeverhaltens der jeweiligen terminalen Segmente nicht möglich. Jedoch ist der Verlust an genetischem Material gering. Unauffällige Befunde des HLA-Typs bestätigen, wie zu erwarten, diese Annahme (Sélé et al, 1977; Kini et al, 1979; Cruz-Marin et al, 1980).

Verantwortlich für den Phänotyp ist auch die Stabilität des Ringes (Carnevale et al, 1979), in 65% der untersuchten Zellen findet sich ein einzelner monozentrischer Ring.

Da auch beim Ringchromosom 6 eine partielle Deletion des langen Armes vorliegt, interessiert ein Vergleich der klinischen Symptome mit denen bei partieller Monosomie 6q. Bei beiden Aberrationen finden sich psychomotorische Retardierung und Hypotrophie. Auch bei den Gesichtsmißbildungen lassen sich Ähnlich-

keiten feststellen: Epikanthus, breite Nasenwurzel, Mikrognathie, Gaumenspalte bzw. gotischer Gaumen, Anomalien der Ohren. Auf den Fingerbeeren scheinen Wirbel zu überwiegen.

Im Gegensatz zur partiellen Monosomie 6q sind Organmißbildungen oder Anomalien der Extremitäten beim Ringchromosom 6 die Ausnahme.

3. D I S K U S S I O N

3.1. DUPLIKATIONSDEFIZIENZEN BEI DER VORLIEGENDEN INVERSION

Die beschriebenen Aberrationen sind auch für unsere Fälle relevant, da eine perizentrische Inversion in unbalancierter Form als Duplikationsdefizienz vererbt werden kann. Da bei einer solchen Duplikationsdefizienz sowohl eine partielle Monosomie als auch eine partielle Trisomie vorliegen, wäre ein Phänotyp ähnlich den Syndromen bzw. den Symptomen, die bei den Monosomien und Trisomien beschrieben wurden, zu erwarten.

Bei den perizentrischen Inversionen ist zur exakten Paarung der Homologen ein besonderer Mechanismus notwendig - die Ausbildung einer Inversionsschleife (Kaiser, 1980). Kommt es nach Ausbildung dieser Inversionsschleife zu einem oder zu mehreren ungeradzahligen Crossing-over innerhalb des invertierten Segmentes, so entstehen in der Prophase I der Meiose zwei Chromatidenpaare, von denen jedes einen bestimmten Anteil des genetischen Materials des ursprünglichen Chromosoms verdoppelt, einen anderen jedoch gar nicht hat.

In unserem Fall wären die folgenden zwei als Duplikationsdefizienzen bezeichneten (Lejeune, 1965) Imbalancen möglich:

- pat rec inv (6) dup (p21 → pter)
- pat rec inv (6) dup (q11 → qter).

Bei der ersten Möglichkeit wäre der Abschnitt 6p21 → pter verdoppelt. Einen entsprechenden Fall einer Duplikation von 6p21 → pter bei familiärer perizentrischer Inversion mit dem

klinischen Bild eines Trisomie 6p-Syndroms beschreiben Pearson et al (1979) (s. dort). Allerdings ist in diesem Fall nur ein sehr kurzes Segment 6q27→qter deletiert, während in unserem Fall eine Deletion 6q11→qter vorläge. Bei den partiellen Monosomien des langen Armes des Chromosom 6 fanden wir als größte bisher beschriebene Deletion des langen Armes eine partielle Monosomie 6q15→qter (Maraschio et al, 1979). Falls eine solche Duplikationsdefizienz überhaupt mit dem Leben vereinbar wäre, würde sie zu schwerer körperlicher und geistiger Retardierung führen und Mißbildungen verursachen.

Da bei der zweiten Form der Duplikationsdefizienz mit der partiellen Trisomie 6q11→qter eine Monosomie 6p21→pter und damit wohl auch das HLA-Locus verbunden wäre, ist fraglich, ob eine solche Strukturaberration überhaupt zu einer lebensfähigen Zygote führen würde. Die Deletion eines so großen Abschnittes von 6p ist nicht bekannt. In zwei Fällen wurde die Deletion des Abschnittes 6p23→pter, bzw. des Abschnittes 6p25→pter als Duplikationsdefizienz bei familiärer perizentrischer Inversion 6 beschrieben (Magenis et al, 1978; Schroer et al, 1980). Bei diesen Fällen liegen die Segmente 6q23→qter, bzw. 6q25→qter in trisomer Form vor. Das klinische Bild der Carrier wird als Trisomie 6q-Syndrom beschrieben. Wie unter diesem Abschnitt erwähnt, sind zwei Fälle mit partieller Trisomie 6q15→qter bekannt (Dallapiccola et al, 1978; Chen et al, 1976).

Bei jeder der beschriebenen Rekombinationen wären also bei Lebensfähigkeit der Keimzelle schwerste klinische Symptome zu erwarten.

Ähnliches gilt für unseren Fall 2. Hierbei sind analog zu Fall 1 folgende Duplikationsdefizienzen möglich:

- pat rec inv (6) dup (22,2→pter)
- pat rec inv (6) dup (14 →qter).

Entweder wäre also der Abschnitt 6p22,2→pter verdoppelt, der Abschnitt 6q14→qter deletiert, oder aber das Segment 6q14→qter dupliziert und der Abschnitt 6p22,2→pter deletiert.

Da der Abschnitt 6p22,2→pter nur einen sehr kleinen Teil des Chromosom 6 bezeichnet, könnte sowohl eine Monosomie - wie bei Fällen von Ringchromosom 6 (Salamanca et al, 1975; Carnevale et al, 1979) und im Fall der unbalancierten Inversion inv (6) (p23q23), pat rec 6 dup (q23→qter) von Magenis et al (1978) - als auch eine Trisomie dieses Segments zu einer lebensfähigen Zygote führen. Bei den bekannten Fällen von Trisomie 6p sind durchwegs größere Segmente des Chromosom 6 verdoppelt (s.Tab. 2).

Auch Deletionen des Abschnitts 6q15→qter sind bekannt (siehe Tab. 4a). Ebenso sind drei Fälle mit partieller Trisomie 6q15→qter (bzw. q27) in Tab. 3a/3b aus der Literatur zitiert. Es ist also durchaus denkbar, daß die für den Fall 2 möglichen Rekombinanten zu einer lebensfähigen Zygote und auch zur Geburt eines lebensfähigen, aber schwer geschädigten Kindes führen könnten, ähnlich den in der Literatur beschriebenen drei Fällen, in denen eine familiäre perizentrische Inversion in unbalancierter Form als Duplikationsdefizienz vererbt wurde. Möglicherweise war dies auch bei den erwähnten Totgeburten der Ehefrau unseres Probanden Nr. 2 der Fall.

Aus den genannten Gründen sollte in jeder Schwangerschaft, bei der ein Elternteil Inversionsträger ist, eine pränatale Diagnostik durchgeführt werden, um das Vorliegen einer Duplikationsdefizienz auszuschließen. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Größe wären die aberranten Chromosomen leicht zu erkennen.

3.2. BALANCIERTE ABERRATION-PHÄNOTYP

MÖGLICHE URSACHEN DER ANOMALIEN

Die Frage nach einem kausalen Zusammenhang zwischen offensichtlich balanciertem Karyotyp und dem pathologischen Phänotyp der Probandin ist vor allem bezüglich der Prognose für ein weiteres Kind mit der gleichen perizentrischen Inversion von Bedeutung. Zwar konnten Funderburk et al (1977) nachweisen, daß balancierte reziproke Translokationen unter Patienten mit

geistiger Retardierung häufiger gefunden werden als in einem Kollektiv von unauffälligen Neugeborenen (1,6% : 0,2%), jedoch fand sich dieser signifikante Unterschied nur, wenn die Anomalien de novo auftraten. Für die gleichen Strukturanomalien mit familiärem Vorkommen in den gleichen Kollektiven war der Unterschied nur gering (0,8% : 0,7%).

Für Inversionen ergibt sich ein ähnliches Bild, jedoch muß einschränkend erwähnt werden, daß sich unter den 5000 untersuchten Patienten mit geistiger Retardierung nur drei Inversionsträger, unter 40 692 untersuchten Neugeborenen nur sechs Inversionsträger fanden.

Perizentrische Inversionen werden häufig nur aufgrund eines auffälligen Phänotyps entdeckt. Aus der Übersicht von Kaiser (1980) über perizentrische Inversionen sind in Tab. 6 diejenigen siebzehn Fälle von perizentrischen Inversionen zusammengefaßt, die familiär auftraten und bei wenigstens einem Überträger mit sonst nicht erklärbaren klinischen Symptomen verbunden waren. Obwohl die beschriebenen Symptome wie körperliche und geistige Retardierung, faciale Dysmorphie, Hypotonie der Muskulatur, Mißbildungen der inneren Organe und der Extremitäten für Chromosomenstörungen typisch sind, halten die Autoren das Zusammentreffen der klinischen und cytogenetischen Befunde zum Teil für zufällig (Fall Nr. 7,8,14,17 in Tab. 6).

Als Erklärung für eine chromosomale Imbalance trotz mikroskopisch gleichen cytogenischen Befunden bei den phänotypisch unauffälligen und auffälligen Trägern einer Inversion werden folgende Möglichkeiten in Erwägung gezogen.

- Unerkannte Trisomiemosaik. Dies gilt aber speziell für das Chromosom 9, da drei von elf Probanden mit kompletter Trisomie 9 gleichzeitig eine familiäre Inversion 9 hatten.
- Submikroskopische Deletion oder Duplikation aufgrund eines ungleichen Crossing-over in der Meiose.

Außerdem wäre denkbar, daß eine spezifische Wirkung einer balancierten Strukturanomalie auf den Phänotyp - oder deren Unter-

drückung vom normalen homologen Chromosom bestimmt wird (Ayme et al, 1979).

In keinem der Fälle wird die Frage nach dem kausalen Zusammenhang zwischen Inversion und Phänotyp jedoch schlüssig geklärt. In den klinischen Symptomen gleicht unserer Probandin am meisten der Patient von Soudek (1968) mit einer perizentrischen Inversion 3. Bei beiden finden sich geistige Retardierung und "petit-mal"-Epilepsie. Soweit nähere Angaben vorliegen, zeigen die anderen Patienten ausgeprägtere chromosomale Stigmata wie faziale Dysmorphien und angeborene Mißbildungen.

3.3. DIE UNTERSUCHUNG DES HLA-SYSTEMS ALS FEINANALYSE BEI ABERRATIONEN DES CHROMOSOM 6 MIT BETEILIGUNG DER REGION 6p21

Seit Jongsma's Versuchen (Jongsma et al, 1973) an Hybridformen aus menschlichen Zellen und Zellen chinesischer Hamster ist bekannt, daß der HLA-Locus auf dem Chromosom 6 liegt.

Durch zahlreiche weitere Untersuchungen konnte der Genort auf die Region 6p2105 festgelegt werden (Borgaonkar & Bias, 1973; Kreiger et al, 1974; Lamm et al, 1974; Francke et al, 1977; Breuning et al, 1977; Kueppers et al, 1977; Magenis et al, 1978; Berger et al, 1979).

Bei Aberrationen des Chromosom 6 mit Brüchen in diesem Locus ist daher die Analyse des HLA-Systems angezeigt, um eine Duplikation oder Deletion dieses Genortes oder innerhalb dieses Genortes auszuschließen, und damit die Bruchpunkte des Bandes 6p21 möglicherweise genauer zu lokalisieren.

In drei der oben zitierten Fälle von partieller Trisomie 6p21-
→pter (Pearson et al, 1979; Bull et al, 1978; Bernheim et al, 1979; Berger et al, 1979; Pagano et al, 1980) wurde eine solche Untersuchung durchgeführt. Bei dem Patienten von Pagano et al (1980) war das Ergebnis nicht informativ. Bull et al (1978) fanden einen triploiden HLA-Typ. Der Proband hatte beide Haplotypen des Vaters - dem Träger der balancierten Strukturanomalie - und einen Haplotyp der Mutter geerbt.

Berger et al. (1979) konnten jedoch nachweisen, daß die Probandin mit dem Karyotyp 46 XX der 2 t (2;6) (p25;p21) einen triploiden HLA-Typ für HLA-A,B,C hat. Sie hatte je einen Haplotyp des cyto-genetisch unauffälligen Vaters und jeweils beide Haplotypen der Mutter, die Träger der balancierten reziproken Translokation t(2;6) (p25;p21) ist, geerbt. Für das HLA-D wurden jedoch nur zwei Haplotypen gefunden, der des Vaters und ebenfalls nur ein Haplotyp der Mutter. Dieser Befund spricht dafür, daß der dem Zentromer nächste HLA-D-Locus nicht mehr in dem duplizierten Segment 6p21 → pter liegt, d.h. daß der Bruchpunkt auf dem rekombinierten Chromosom 6 der Mutter in der Region 6p2105 zwischen den Loci für HLA-B und dem zentromernäheren HLA-D liegt.

4. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit werden zwei neue Fälle von familiärer perizentrischer Inversion des Chromosom 6 vorgestellt. Beim ersten Fall handelt es sich um einen weiblichen Säugling mit schwerer Entwicklungsverzögerung, erheblicher Tonus- und Bewegungsstörung und Mikrozephalie. Eine klinische Ursache für diese Symptome konnte nicht gefunden werden. Bei der cyto-genetischen Untersuchung wurde bei dem Kind und ebenso bei dem Vater eine perizentrische Inversion inv (6) (p21q11) gefunden. Soweit mit den angewandten üblichen cytogenetischen Methoden möglich, wurde nachgewiesen, daß das Kind die Inversion in unveränderter Form vom Vater geerbt hat.

Im zweiten Fall wurde bei einem klinisch gesunden Mann wegen wiederholter Totgeburten der Ehefrau eine Chromosomenanalyse veranlaßt. Es fand sich eine perizentrische Inversion inv (6) (p22q14). Der gleiche Befund wurde bei der ebenfalls gesunden Mutter des Probanden und mittels Pränataldiagnostik in einer erneuten Schwangerschaft der Ehefrau bei einem inzwischen geborenen männlichen Kind gefunden. Ein Zusammenhang zwischen den wiederholten Totgeburten und der chromosomalen Strukturanomalie konnte nicht nachgewiesen werden.

Um die Frage nach der Dignität einer perizentrischen Inversion 6 und nach den klinischen Folgen einer aus einer solchen Inversion möglicherweise entstehenden Duplikationsdefizienz zu klären, wurden die bisher veröffentlichten Fälle von perizentrischer Inversion und von partieller Monosomie und Trisomie des Chromosom 6 zusammengestellt.

Wir konnten in der Literatur zehn Fälle von perizentrischer Inversion 6 finden. Drei Fälle wurden aufgrund von mit Duplikationsdefizienzen verbundenen klinischen Manifestationen entdeckt. Es fanden sich folgende Karyotypen: pat rec inv (6) dup (p21→pter) (Pearson et al, 1979), pat rec inv (6) dup (q23→qter) (Magenis et al, 1978), pat rec inv (6) dup (q25→qter) (Schroer et al, 1980). Die klinischen Bilder entsprechen denen der partiellen Trisomien.

Von den sieben Fällen von balancierten Inversionen waren zwei Fälle Zufallsbefunde bei cytogenetischen Reihenuntersuchungen (Lamm et al, 1974; Nielsen & Sillesen, 1975). Ein Patient hatte ein Rieger-Syndrom und ein Patient hatte ein Klinefelter-syndrom (Heinemann et al, 1979; Stengel-Rutkowski, 1980).

Drei Patienten zeigten ungeklärte klinische Symptome wie Hypotonie, Retardierung, Gesichtsmißbildungen (Schmidt & Samson, 1978; Emanuel, 1978; Duckett & Roberts, 1980). Bei diesen Patienten war die Inversion allerdings de novo entstanden, so daß sie mit unserem Fall kaum verglichen werden können. Es ist bemerkenswert, daß alle Träger einer balancierten Form mit pathologischem Phänotyp und ebenso alle Träger einer Duplikationsdefizienz weiblichen Geschlechts sind.

Eine partielle Trisomie des kurzen Armes von Chromosom 6 wurde in zwölf Fällen beschrieben. Mit diesem cytogenetischen Befund ist ein klinisches Syndrom verbunden: persistierende Hypotrophie, schwerste psychomotorische Retardierung, eine kraniofaziale Dysmorphie mit Akrozephalie, engen Lidspalten, Hypotelorismus, Mikrophthalmie, verbreiterte Nasenwurzel, Mikrostomie, langem Philtrum, spitzem Kinn, mißgebildeten tiefsitzenden Ohren. Mißbildungen der inneren Organe sich häufig. Die Prognose ist sehr schlecht. Auch die bisher bekannten zwanzig Fälle

von partieller Trisomie 6q führten zur Definition eines klinischen Syndroms. Die Hauptsymptome sind schwerste psychomotorische Entwicklungsverzögerung, Minderwuchs, Mikrozephalie, Akrozephalie und ein typisches, flaches Profil mit breiter Nasenwurzel, Hypertelorismus, antimongoloiden Lidspalten, Mikrognathie und fischmaulartigem Mund. Ebenso charakteristisch sind Anomalien der Ohren, kurzer Hals mit Pterygium, Veränderungen an Knochen, Muskulatur und Gelenken und ein hypoplastisches Genitale. Auffällig sind eine erhöhte Anzahl von Bögen auf den Fingerbeeren und hypoplastische Handlinien. Wenn die Patienten die Perinatalperiode überleben, erreichen sie das Erwachsenenalter.

Deletionen des kurzen Armes von Chromosom 6 sind ebensowenig bekannt wie reguläre Trisomien. Letztere wurden nur in drei Fällen bei Abortstudien und in einem Fall als Mosaik im Knochenmarkspunktat eines Patienten mit aplastischer Anämie gefunden.

Partielle Monosomien 6q wurden in zehn Fällen beschrieben. Ein Monosomie-6q-Syndrom zeichnet sich trotz gemeinsamer Symptome nicht ab. Alle Patienten sind in ihrer psychischen, motorischen und körperlichen Entwicklung schwer beeinträchtigt. Häufig treten Ateminsuffizienzen auf. Außer der allen Patienten gemeinsamen Mikrozephalie, der hervorstehenden verdickten Nase, den tiefsitzenden mißgebildeten Ohren sind die Symptome der fazialen Dysmorphie sehr vielfältig. Hypoplasie des Genitales, Herzvitien und Anomalien der Hände werden regelmäßig gefunden.

Für das Ringchromosom 6 - bisher in neun Fällen als Neumutation beschrieben - gibt es dagegen ein charakteristisches Syndrom: erhebliche Einschränkung der körperlichen, und geistigen Entwicklung, verzögerte Knochenreifung, Mikrozephalie, "Vogelgesicht" mit Hypertelorismus, Epikanthus, breiter Nasenwurzel, fliehendem Unterkiefer und großen tiefsitzenden Ohren, gotischer Gaumen, kurzer Hals. Organmißbildungen sind nicht typisch. Auf den Fingerbeeren findet man gehäuft Wirbel.

Gemeinsamkeiten der partiellen Trisomie 6q und des Ring-chromosoms - beides Aberrationen mit partieller Deletion 6q - sind ein Überwiegen des männlichen Geschlechts bei den Betroffenen, Retardierung und manche Symptome der fazialen Dysmorphie. Außerdem finden sich bei beiden gehäuft Wirbel auf den Fingern.

Ein ungeradzahliges Crossing-over innerhalb einer Inversionschleife, die bei einer perizentrischen Inversion die exakte Paarung der Homologen in der Meiose ermöglicht, führt zum Auftreten von Duplikationsdefizienzen. Für unseren Fall 1 wären folgende Imbalancen denkbar:

- pat rec inv 6 dup (p21→pter)
- pat rec inv 6 dup (q11→qter)

Es ist zu bezweifeln, ob eine solche Strukturanomalie überhaupt zu einer lebensfähigen Zygote führen würde, da bisher keine Deletionen von der Größe der Abschnitte 6q11→qter bzw. 6p21 → pter bekannt sind. In jedem Fall wären die Rekombinationen mit schwersten klinischen Symptomen, die den bei den partiellen Trisomien, bzw. Monosomien beschriebenen Symptomen ähneln, verbunden.

Im Fall 2 könnte die Inversion in folgenden unbalancierten Formen vererbt werden.

- pat rec inv 6 dup (p22→pter)
- pat rec inv 6 dup (q14→qter).

Ein Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Fällen von partieller Monosomie und Trisomie des Chromosom 6 zeigt, daß diese Duplikationsdefizienzen zur Geburt eines möglicherweise sogar lebensfähigen, aber schwer geschädigten Kindes führen könnte.

Eine pränatale Chromosomenanalyse ist also bei jeder Schwangerschaft, bei der ein Elternteil Inversionsträger ist, durchzuführen. Die Frage nach dem kausalen Zusammenhang zwischen familiärer perizentrischer Inversion und Phänotyp unserer Probandin Nr. 1 kann nicht geklärt werden. Perizentrische

Inversionen werden häufig aufgrund eines nicht erklärbaren auffälligen Phänotyps entdeckt. Kaiser beschreibt siebzehn solcher Fälle von familiärer perizentrischer Inversion. Es gibt Untersuchungen, die auf eine Häufung von balancierten Strukturanaomalien unter Patienten mit geistiger Retardierung hinweisen, jedoch nicht bei familiärem Auftreten dieser Anomalien. Als Erklärung für das Zusammentreffen von familiärer perizentrischer Inversion und pathologischem Phänotyp bei einem der Träger werden in Erwägung gezogen:

- zufälliges Zusammentreffen
- unerkannte Trisomiemosaikie
- submikroskopische Deletion oder Duplikation
- fehlende Unterdrückung einer spezifischen Wirkung der balancierten Strukturanaomalie auf den Phänotyp des Trägers durch das normale homologe Chromosom.

In der Region 6p21 liegt der Locus für das HLA-System. Bei Aberrationen mit Brüchen in dieser Region ist daher eine Untersuchung des HLA-Systems als Feinanalyse angezeigt.

In drei Fällen von partieller Trisomie 6p21—p_{ter} wurde diese Untersuchung veranlaßt. In einem Fall war das Ergebnis nicht informativ (Pagano et al, 1980), in einem Fall fand sich ein triploider HLA-Typ (Pearson et al, 1979; Bull et al, 1978), und in einem Fall (Berger et al, 1979) konnte nachgewiesen werden, daß der Bruch innerhalb der Region 6p21 zwischen dem Locus für HLA-B und dem dem Zentromer näheren HLA-D erfolgte, da die Probandin einen triploiden HLA-A,B und C-Typ, jedoch nur einen diploiden HLA-D-Typ hatte.

Tabelle 1 Perizentrische Inversionen des Chromosom 6

	Bruchpunkt		Geschlecht	SEGREGATION					AUFTRETEN					INV.	CARRIER	ANLASS FÜR GENETISCHE UNTERSUCHUNG
	p	q		Risikoschw.	normal	balanciert	unbalan- ciert	Abort	familiär	de novo	Recomb.	+Aberr.	+Symptome			
Proband Nr. 1	21	11	♀	1	1			+				+	+	1	1	Krampfleiden, Retardierung, Hypotonie
Lamm (1974)	21	22	♂	8	3	5		+					+	2	4	Reihenuntersuchung, Neu- geborener
Nielsen (1975)	-	-	-													Reihenunters. Neugeborener
Schmidt (1978)	12	15	-									+				Retardierung, Hydrozephalus, faziale Dysmorphie
Emanuel (1978)	21	25	♀						+			+		0	1	Hypotonie, Retardierung
Duckett (1980)	25	21	♀						+			+		0	1	Hypotonie, Retardierung, faziale Dysmorphie, kurze Arme und Beine
Stengel-Rut- kowski (1980)			♂										+			Klinefelter-Syndrom 46XXY
Pearson (1980)	21	27	♀	12	4	4	1	3	+		+		+	3	2	Kind mit Trisomie 6p-Syndrom pat rec(6)dup(p21 → pter)
Schroer (1980)	25	25	♀	13	1	4	1	6	+		+		+	3	2	Kind mit Trisomie 6q-Syndrom pat rec(6)dup(q25 → qter)
Magenis (1978)	23	23	♀	5	2	2	1	0	+		+		+	3	0	Kind mit Trisomie 6q-Syndrom pat rec(6)dup(q23 → qter)
Heinemann (1979)	-	-	♀	1	1			+					+	1	1	Rieger-Syndrom
Proband Nr. 2	22	14	♂	8	3	2	0	3	+				+	2	1	Totgeburten der Frau

Tabelle 2a Partielle Trisomie 6p

		Trisomie partielle	Monosomie partielle	balancierte Form	carrier Vater	carrier Mutter	Geschlecht d. Probanden	Alter bei der letzten Untersuchung	Dauer der Schwanger- schaft	Geburtsge- wicht (g)	erhöhte Aborte in d. Familie
Therkelsen 1971	a										
	b	6p21 → pter	20p13 → pter	t	+		♂	2J 4Mon. 7Mon. †		1800	
	c					+	♀	11Mon. †	normal	2000	+
	d				+		♀	5Mon. †		2100 1950	
Chiyo 1975		6p21 → pter	15p12 → pter	t	+		♀	18Mon.	normal	2630	-
Breuning 1977		6p21 → pter	20p13 → pter	t	+		♀	2J 8Mon. †	38 Wo.	2100	+
Pearson 1979		6p21 → pter	6q27 → qter	inv.	+		♀	2Mon. †	normal	2580	+
Bernheim 1979		6p21 → pter	2p25 → pter	t		+	♀	5Mon. †	38 Wo.	1900	+
Pagano 1980		6p21 → pter	3p26 → pter	t	+		♂				
Côté 1978		6p22 → pter	22p13 → pter	t	+		♂	13Mon. †	normal		
Rosi 1979		6p22 → pter	13q33 → qter	t	+		♂	4Mon.	39 Wo.	2000	+
Turleau 1978		6p23 → pter	18q21 → qter	t	+		♂	18Mon.	35 Wo.	2500	+

Tabelle 2b Symptome bei partieller Trisomie 6p

	Therkelsen 1971				Chiyo 1975	Breuning 1977	Pearson 1979	Bernheim 1979	Pagano 1980	Côté 1978	Rosi 1979	Turleau 1978
	a	b	c	d								
Psychomotorische Retard.	+	+	+	+	+	+		+		+		+
Hypotrophie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>faziale Dysmorphie:</u>												
Akrozephalie	+	+	+	+	+	+		+	+			+
große Fontanellen	+	+	+	+		+					+	
weite Schädelnähte	+	+	+									
Kraniostenosis							+	+				
Hypotelorismus	+	+	+	+				+				+
Blepharophimosis	+	+	+				+	+	+		+	+
Blepharoptosis					+	+			+		+	+
Mikrophthalmie			+				+	+			+	+
schmale Lippen	+	+						+	+		+	+
langes Philtrum								+	+	+		+
kleines, spitzes Kinn	+	+						+				
gotischer Gaumen	+											
Gaumenspalte									+			+
Ohren tiefsitz., mißgeb.	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+
<u>path. Augenbefunde</u>												
Nystagmus			+	+		+		+				
Strabismus				+	+			+				
Katarakt										+	+	
<u>muskuloskelet.Anomalien:</u>												
kongenitaler Hautsinus					+	+				+	+	
Skoliose								+				
Finger: dünn							+					
Syndaktylie												+
Füße: Klumpfuß						+		+				
dünne Zehen								+				
abnorme Zehen- stellung								+			+	
<u>innere Organe:</u>												
Herzfehler	+	+	+	+		+	+					
abnorm gelappte Lunge				+		+						
kleine Nieren			+	+	+	+						
Proteinurie	+	+						+		+		
Hirnmißbildungen			+	+		+	+					
<u>Haut: multiple Angiome</u>	+					+	+				+	

Tabelle 3a Partielle Trisomie 6q

	Partielle Trisomie	Partielle Monosomie	balancierte Form	Carrier Vater	Carrier Mutter	Geschlecht d. Probanden	Alter bei der letzten Untersuchung	Dauer der Schwangerschaft	Geburtsge-wicht (g)	erhöhte Abortrate in d.Familie
Rohde 1964	6q	9q	t		+	♀	18 J	normal	2500	+
Lejeune 1971 a	6q	-	t		+	♀	3 h †	8 Mon.	1790	
b					+	♀	9 Mon †	normal	4400	
Dallapiccola 1978	6q15 → qter	16q24 → qter	t		+	♀	19 h †	normal	3000	
Chen 1976 a	6q15 → q27	-	ins(5)		+	♂	20 Mon.	normal	3000	+
b					+	♀	19 J			+
Robertson 1975	6q21 → qter	10q24 → qter	t		+	♀	9 Mon.	normal	2438	+
Kueppers 1977	6q21 → q27	-	ins(3)		+	♂	6 Mon.			
Svejcar 1979	6q21 → qter	4q	t	-	-	♀	11 J	normal	2600	+
Tipton 1979	6q21 → qter	3q25 → qter	t		+	♀	14 J	normal	2300	+
Stamberg 1981	6q21 → qter	22p13 → pter	t		+	♂	Neuge-borenes †	7 Mon.	1200	+
Fitch 1978	6q22 → qter	3q24 → qter	t		+	♂	6 Mon. †	normal	3400	
Magenis 1978	6q23 → qter	6p23 → pter	inv.	+		♀	2 J			
Seabright 1977	6q23 → qter	?	?	?	?		Neuge-borenes			
Schmid 1977	6q25 → qter	14q31 → qter	t		+	♂	4 J	normal	2150	-
Schroer 1980	6q25 → qter	6p25 → pter	inv.		+	♀	13 Mon.	normal	2380	+
Duca 1980	6q25 → qter	2q37 → qter	t		+	♀	4 Mon. †	7 Mon.	1750	+
Clark 1980 a	6q25 → qter	11q25 → qter	t		+	♀	23 J		2520	+
b					+	♀	17 J	normal	2534	
Grouchy 1969/ Turleau 1981	6q26 → qter	22p12 → pter	t		+	♂	12 J	normal	3250	-

Tabelle 4a Partielle Monosomie 6q

	deletiertes Segment	Entstehung der Aberration	Alter des Vaters	Alter der Mutter	Geschlecht des Probanden	Alter bei der letzten Untersuchung	Dauer der Schwangerschaft	Geburts-gewicht (g)	erhöhte Abortrate in d. Familie
Mc Neal 1977	6q13 → q15	Neumutation		24	♀	36 Mon.	37 Wo.	2600	-
Nakagome 1980	6q15 → q21	Neumutation		25	♂	35 Wo.†	normal	3000	-
Marachschio 1979	6q15 → qter	väterliche t (2;6)			♂	2,5 J.			-
Dallapiccola 1978	6q21 → qter	Neumutation	32	26	♂	3 J	normal	2850	-
Kueppers 1977	6q23 → qter	Neumutation			♂	15 Mon.			-
Goldberg 1973	6q23 → q24	Neumutation	20	19	♂	22 Mon.	44 Wo.	3600	-
Mikkelsen 1973	6q25 → qter	väterliche tan (6;15)	27	28	♂	52 J.	normal	2600	-
Milosevic 1975	6q25 → qter	Neumutation	30	23	♂	3 J.	normal		-
Barthoshesky 1978	6q25 → qter	Neumutation	24	22	♂	20 Mon.	normal	2670	-
Liberfarb 1978	6q25 → qter	Neumutation	25	24	♀	14 Mon.	normal	3300	-

Tabelle 4b Symptome bei partieller Monosomie 6q

	Mc Neal 1977	Nakagome 1980	Maraschio 1979	Dallapiccola 1978	Kueppers 1977	Goldberg 1980	Mikkelsen 1973	Milosevic 1975	Barthoshesky 1978	Liberfarb 1978
Psychomot. Retardierung	+		+	+	+	+	+	+	+	+
Hypotrophie	+	+	+		+	+	+	+	+	+
interkurrente Ateminsuffizienz	+	+		+	+	+	+	+		
<u>faziale Dysmorphie:</u>										
Mikrozephalie	+		+	+		+	+	+		+
mongoloide Lidspalten	+	+						+		
antimong.Lidspalte				+			+		+	
Hypertelorismus		+		+					+	
Epikanthus		+	+	+	+	+			+	
Strabismus							+			
breite Nasenwurzel				+		+			+	+
Knollennase		+		+			+		+	
Mikrognathie		+	+	+		+		+	+	+
gotischer Gaumen				+						
Gaumenspalte						+			+	
fischmaulartiger Mund		+					+	+		
langes Philtrum	+	+							+	
Ohren: mißgebildet		+		+		+	+	+	+	+
tiefsitzend	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
<u>muskuloskelet.Anomalien:</u>										
kurzer Hals	+						+	+	+	
Skoliose	+									
dysplast. Hüften								+	+	+
Equinovarus								+		
Equinovalgus							+			
Klinodaktylie d.Zehen		+								+
Anomalien der Hände	+	+				+	+	+		+
<u>Genitale: Mikropenis</u>										
Kryptorchismus			+	+	+		+	+	+	
<u>innere Organe:</u>										
Herzfehler		+						+	+	+
Anomalien der Nieren	+						+			
<u>Dermatoglyphen:</u>										
abnorme Beugefurchen								+		+
Wirbel vermehrt		+							+	

Tabelle 5a Ringchromosom 6

	Bruchpunkt p	Bruchpunkt q	Entstehung der Aberation	Alter des Vaters	Alter der Mutter	Geschlecht d. Probanden	Alter bei der letzten Untersu- chung	Dauer der Schwangerschaft	Geburtsgewicht (g)	erhöhte Abortrate in der Familie
Moore 1973	-	-	Neumutation	27	26	♀	2,5 J	normal	2910	-
V.d.Berghe 1974	-	-	Neumutation	27	26	♂	20 Mon.	normal	2900	-
Salamanca 1975	23 (24)	26 (27)	Neumutation	27	24	♂	6 Mon.+	normal	1960	
Fried 1975	25	27	Neumutation	27	24	♂	2,5 J	normal	3380	
Wurster 1969/ Wurster-Hill 1975	-	-	Neumutation	33	33	♂	2 J	normal	2433	
Séjé 1977	-	-	Neumutation	26	23	♀	4 J	normal	2100	-
Carnevale 1979	23 (24)	26 (27)	Neumutation			♂	7 J	normal	1875	-
Kini 1979	24 (25)	26 (27)	Neumutation	22	18	♂	4,5 J	normal	2525	-
Cruz-Marin 1980	25	26	Neumutation			♂	18 Mon.	normal	2730	

Tabelle 5b Symptome bei Ringchromosom 6

	Moore 1973	v.d.Berghe 1974	Salamanca 1975	Fried 1975	Wurster 1969/ Wurster-Hill 1975	Selé 1977	Carnevale 1979	Kini 1979	Cruz-Marin 1980
Geistige Retardierung	+	+	+	+	+	+	(+)	+	+
Körperliche Retardierung	+	+	+	+	+	+	(+)	+	+
Krampfanfälle		+						+	
<u>faziale Dysmorphie:</u>									
Mikrozephalie	+	+	+	+	+	+	(+)	+	+
Mikrophtalmie	+	+	+	-		+	-	-	-
Strabismus	-	+	-			+	-	-	-
bilateraler Epikanthus	+	-	+	+	+	-	-	+	-
Hypertelorismus	-	-	+	-	+	+	-	+	-
breite Nasenwurzel	+	-	+		+	+	-	+	-
Mikrognathie	+	-	+	-	+	-	+	+	+
Mikrostomie	+	-	+	-		-	-		
gotischer Gaumen	+	+	+	-		-	-	+	+
Ohren tiefsitz., mißgeb.	+	+	+	+	+	+	-	+	+
<u>path. Augenbefund:</u>									
Nystagmus	-	+	-	-		-	-	-	-
Iriskolobom	-	-	+			-	-	-	-
Optikusatrophie	-	-	+	-		+	-	-	-
Megalocornea	-	-	+	-		-	-	-	-
Embryotoxon	-	+	+	-		-	-	-	-
<u>muskuloskelet. Anomalien:</u>									
verzögerte Knochenreif.			+		+		+	+	
Kurzhals, Pterygium	+	-	+	+		-	-	+	
hypotone Muskulatur						+			
Spaltwirbel	-	-	+			-	-	-	
Anomalien des Beckens						+			
Klumpfuß	+	-	-		+	-	-	-	
angeborene Hüftluxation			+		+				
<u>angeborene Herzfehler</u>			+						
<u>Dermatoglyphen:</u>									
Wirbel vermehrt	+					+			+
Vierfingerfurche			+				+		

Tabelle 6 Perizentrische Inversionen mit unklarem pathol. Phänotyp nach Kaiser (1980)

		inver-	Bruchpunkt p	Bruchpunkt q	Carrier Vater	Carrier Mutter	Klinische Symptome	Erklärung der Autoren	
1)	Kaiser 1980	1	13	21	+		geistige Retardierung, multiple Fehlbildungen		
2)	Soudek 1968	3	13	12	+		Oligophrenie, petit-mal-Epilepsien		
3)	Crawford 1973	5	15	31	+		geistige Retardierung	keine Angaben	
4)	Jacobs, 1974	8	23	11		+	kongenitale Anomalien		
5)	Jacobs, 1974	8	23	11		+	kongenitale Anomalien		
6)	Howard-Pebbles 1976	9	12	21		+	multiple Mißbildungen	keine Angaben	
7)	D.L.Chapelle 1974	9	1	13	+		körperliche und geistige Retardierung	zufälliges Zusammentref.	
8)	D.L.Chapelle 1974	9	1	13		+	dystrophischer Habitus, Retardierung	dito	
9)	Boue 1975	9	13	12	+		Mikrozephalie, Kraniosenose, Phosphatase ↓	kein kausaler Zusammenhang	
10)	Kaiser 1980 (6)	9	11	13	+		faziale Dysmorphie, genu valgum	unerkannt. Trisomie 9-Syndrom nicht ausgeschl.	
11)	Kaiser 1980 (9)	9	11	13	+		geist.Ret.,faz.Dysmorph.kurze Extremit.	dito	
12)	Kaiser 1980 (10)	9	11	13	+		geist.Ret.,faz.Dysmorph.multiple Mißbild.	dito	
13)	Kaiser 1980 (11)	9	11	13	+		faz. Dysmorphie, Urogenitalmißbildungen	dito	
14)	D.L.Chapelle 1974	10	11	21		+	phys.Ret.,faz.Dysmorph.C.callosum-Agenesie	kein Zusammenhang	
15)	Jacobs 1975	18	18	11		+	geist. Retardierung (2 Geschwister)		
16)	Vigi	18	11	21		+	Urogenitalmißbild., Peptidasemangel	submikroskop. Deletion nicht ausgeschlossen	
17)	Sutherland 1976	19	13	13		+	geist.Ret.,faz.Dysmorph.,G.-mal-Epilepsie	Zusammenhang bezweifelt	



Abb. 1
Probandin Nr.1 im Alter
von 11 Monaten

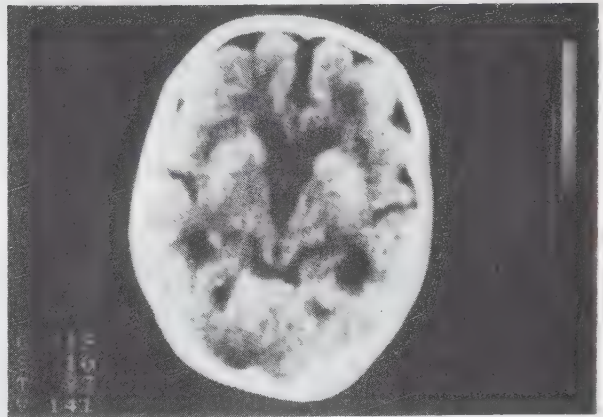


Abb. 2
CTT der Probandin Nr.1
im Alter von 6 Monaten

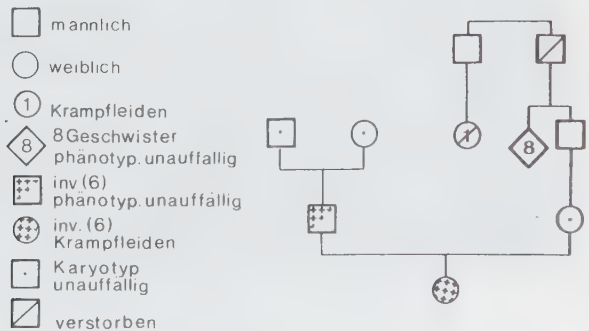


Abb. 3
Familienstammbaum der
Probandin Nr. 1

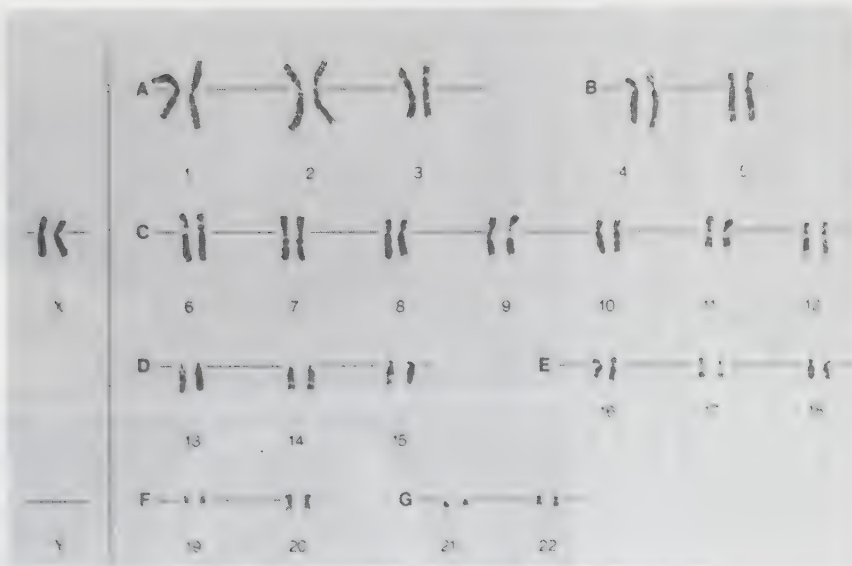


Abb. 4: Karyogramm der Probandin Nr. 1 (G-Banding). Befund: 46,XX inv(1)(p11).

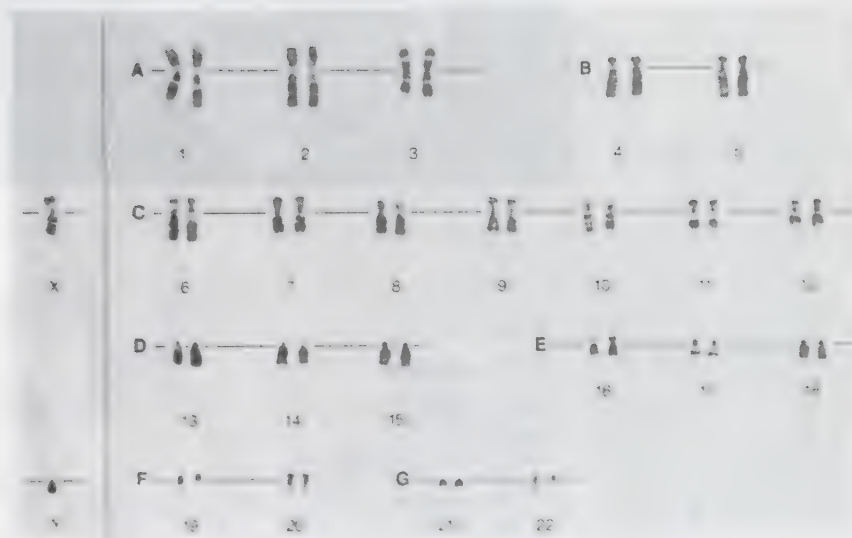


Abb. 5: Karyogramm des Vaters der Probandin Nr. 1 (G-Banding). Befund: 46,XY inv(6)(p21q11).

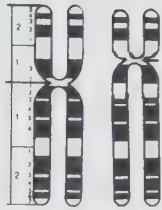


Abb. 6: Schematische Darstellung des Chromosom 6 im Fall 1
inv (6) (p21q11)

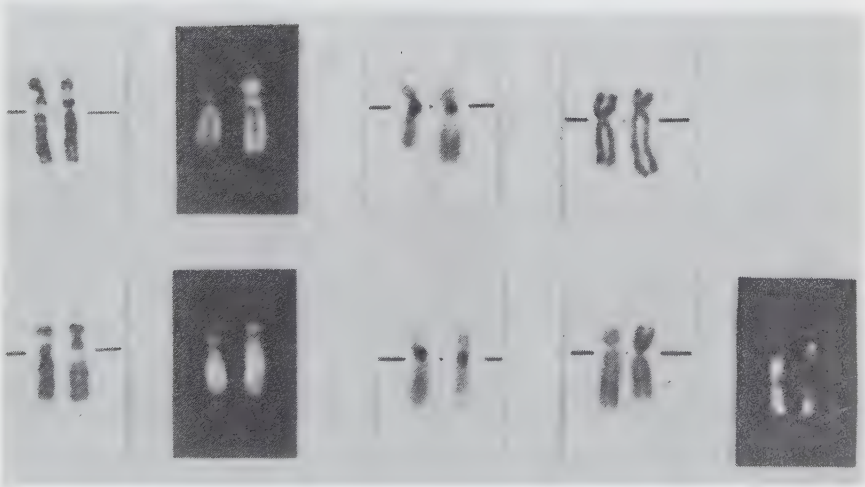


Abb. 7: obere Reihe: Chromosom 6 der Probandin Nr.1 in G-, Q-, C-
-Banding und Orceinfärbung
untere Reihe: Chromosom 6 des Vaters der Probandin Nr.1
in G-, Q-, C-Banding, Orceinfärbung und BRDU-
Acridinorangefärbung

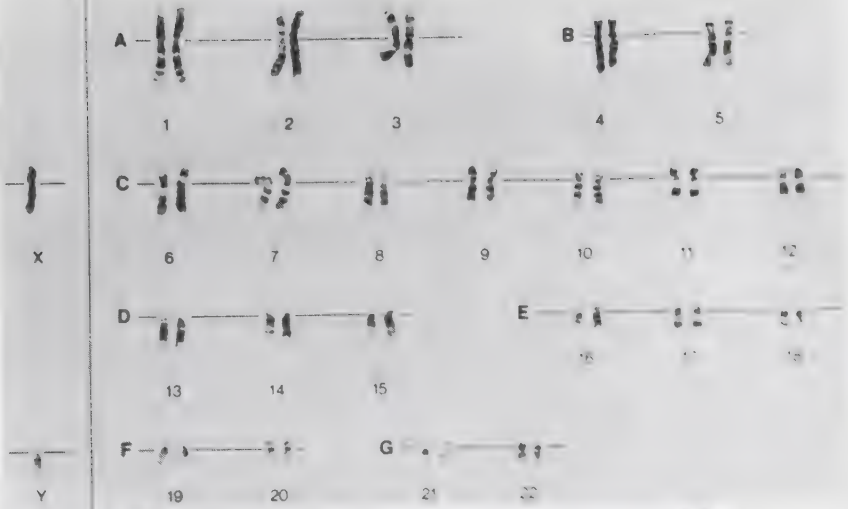


Abb. 2: Karyogramm des Probanden Nr. 2 (Prometaphasenanalyse). Befund: 46 XY inv (6 p22-q14)

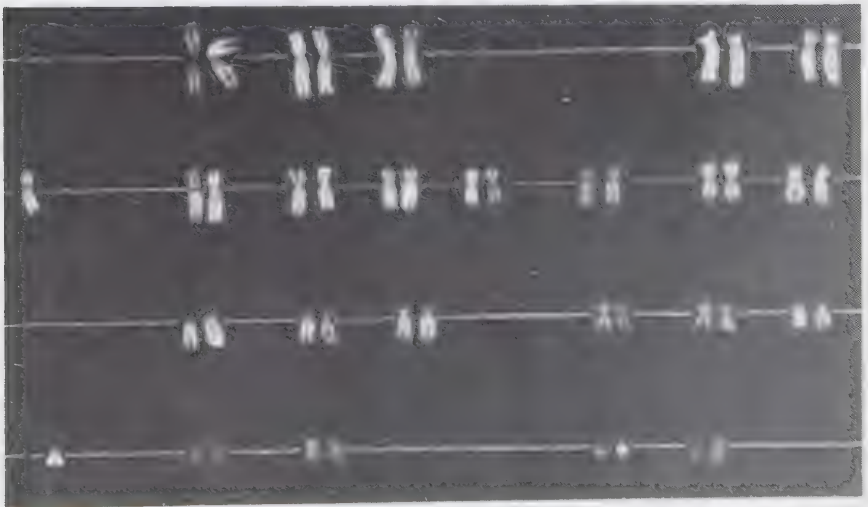


Abb. 3: Karyogramm des Kindes des Probanden Nr. 2 (Q-Banding; Untersuchung am 12.12.1971). Befund XY inv (6) (p22-q14)

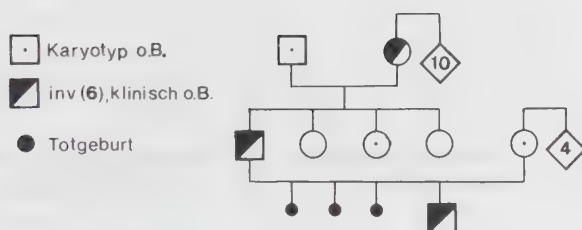


Abb. 10: Familienstammbaum des Probanden Nr.2



Abb. 11: Schematische Darstellung des Chromosom 6 im Fall 12 mit Markierung der Bruchpunkte p 22,2 und q 14 und Prometaphasenanalysen des Chromosoms.

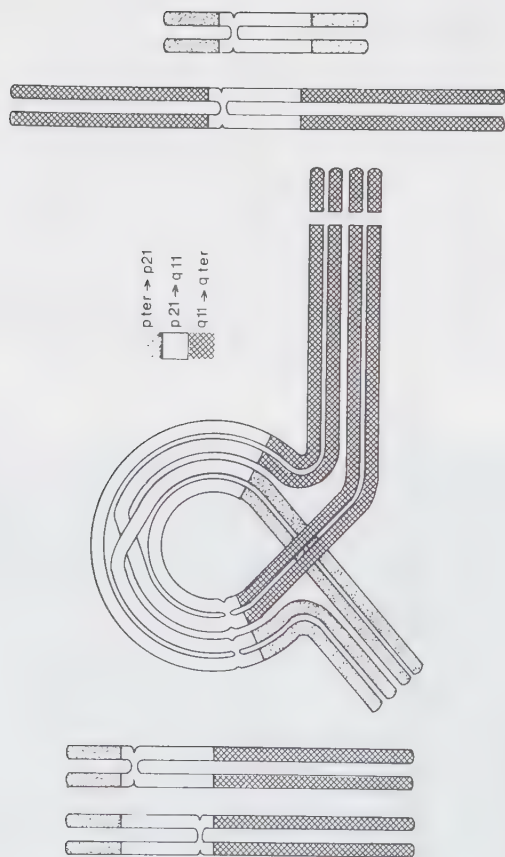


Abb. 12: Schematische Darstellung einer Inversionsschleife und der möglicherweise entstehenden Duplikationsdefizienzen bei Fall 1.

5. L I T E R A T U R H I N W E I S E

- AYME, S., MATTEI, M.-G., MATTEI, J.F., GIRAUD, F.:
Abnormal childhood phenotypes associated with the same
balanced chromosome rearrangements as in the parents.
Hum. Genet., 48:7-12, 1979.
- BARTHOSHESKY, L., LEWIS, M.B., PASHAYAN, H.M.:
Developmental abnormalities associated with long arm deletion
of chromosome no. 6.
Clin. Genet., 13: 68-71, 1978.
- BERGER, R., BERNHEIM, A., SASPORTES, M., HAUPTMANN, G.,
HORS, J., LEGRAND, C., FELLOUS, M.:
Regional mapping of the HLA on the short arm of chromosome 6.
Clin. Genet., 15: 245-251, 1979.
- BERGHE, H. VAN DEN, FRYNS, J.-P., CASSIMAN, J.-J., DAVID, G.:
Chromosome 6 en anneau, caryotype 46 XY r(6)/45 XY -6.
Ann. Génét., 17 (1): 29-35, 1974.
- BERNHEIM, A., BERGER, R., VANGIER, G., THIEFFRY, J.-C., MATET, Y.:
Partial trisomy 6p.
Hum. Genet., 48: 13-16, 1979.
- BETZ, A., TURLEAU, C., GROUCHY, J. de:
Heterozygotie et homozygotie pour une inversion pericentric de
3 humain.
Ann. Génét., 17(2): 77-80, 1974.
- BREUNING, M., BERG-LOCUEN, E.M. V.D., BERNINI, L.F., BIJLSMA,
J.B., LOGHEM, E. VAN, KHAN, P.M., NIJENHUIS, L.E.:
Localization of HLA on the short arm of chromosome 6.
Hum. Genet., 37: 131-139, 1977.
- BREUNING, M., BIJLSMA, J., FRANCE, H.DE:
Partial trisomy 6p due to familial translocation t(6;20)
(p21;p13)/ A new syndrome?
Hum. Genet., 38: 7-13, 1977.

- BORGAONKAR, D.S. & BIAS, W.B.:
HLA loci and Chromosome 6.
New Haven Conference, 1973. 1st International Conference
on human gene mapping.
Birth defects, OA-Series Vol. X (3): 67-68, 1973.
- BULL, R.W., BENSON, J.W., PEARSON, G., MANN, J.D.:
HLA substantiation of a trisomic human chromosome 6.
Transplantation Proc. N.J., 10 (4): 747-748, 1978.
- CARNEVALE, A., BLANCO, B., CASTILLO, J., CASTILLO, V.,
DOMINGUEZ, D.:
Ring chromosome 6 in a child with minimal abnormalities.
Am. J. Med. Genet., 4: 271-277, 1979.
- CHAPELLE, A. DE LA et al.:
Pericentric inversions of human chromosome 9 and 10.
Am. J. Hum. Genet., 26: 746-766, 1974.
- CHEN, H., TYRKUS, M., COHEN, F., WOOLEY, P., MAYENDA, K.,
BHORGAONKAR, A., ESPIRITU, C., SIMPSON, W.:
Familial partial trisomy 6q syndromes resulting from inherited
ins(5;6)(q33;q15q27).
Clin.Genet., 9: 631-637, 1976.
- CHIYO, H., KUOKI, Y., MATSUI, I., YANAGIDA, K.:
A 6p trisomy detected in a family with a giant satellite.
Humangenetik, 30: 63-67, 1975.
- CLARK, C., COWELL, H.R., TELFER, M.A., CASEY, P.A.:
Trisomy 6q25→6qter in two sisters resulting from a maternal
6;11 translocation.
Am. J. Med. Genet., 5: 171-178, 1980.
- COTE, G.B., PAPADAKOU-LAGOYANNI, S., SBRAKIS, S.:
Partial trisomy 6p with karyotype 46 XY der(22) t(6;22)(p22;q13)
mat.
J.Med. Genet., 15 (6): 479-481, 1978.
- CRUZ-MARIN, F., GILGENKRANTZ, S., GREGOIRE, M.J., BELLEY, G.,
PIERSON, M.:
Phenotype d'un sujet porteur d'un chromosome 6 en anneau -
Etude clinique et cytogenetique.
J. Genet. Hum., 28 (4): 95-104, 1980.

DALLAPICCOLA, B., BRICARELLI, F.D., QUARTINA, A.R.,
MAZELLI, M.C., CHISCI, R., GANDINI, E.:

Delineation of syndromes due to partial 6q imbalances.

Trisomy 6q21→qter and monosomy 6q221→qter in to unrelated patients.

Acta Genet. Med. Gemellol., 27: 57-66, 1978.

DUCA, D., BENE, M., JOAN, D., MAXIMILIAN, C.:

Familial partial trisomy 6q25→6qter.

J. Génét. Hum., 28 (1): 31-37, 1980.

DUCKETT, D.P. & ROBERTS, S.H.:

A new pericentric inversion of chromosome 6 in an abnormal infant.

Ann. Génét., 23 (2): 117-118, 1980.

EMANUEL, B.S.:

Compound lateral asymmetry in human chromosome 6; BRDU-dye studies in 6q12→6q14.

Amm. J. Hum. Genet., 30: 153-159, 1978.

FITCH, N.:

Partial trisomy 6.

Clin. Genet., 14: 181-185, 1978.

FRANCKE, U. & PELLEGRINO, M.A.: Assignment of the major histocompatibility complex to a region of the short arm of the human chromosome 6.

Proc.Nat. Acad. Sci., Washington, 74: 1147-1150, 1977.

FRIED, K., ROSENBLATT, M., MUNDEL, G., KRIKLER, R.:

Mental retardation and congenital malformations associated with a ring chromosome 6.

Clin. Genet., 7: 192-196, 1975.

FUNDERBURK, S.J., SPENCE, M.A., SPARKES, R.S.:

Mental retardation associated with "balanced" chromosome rearrangements.

Am. J. Hum. Genet., 29: 136-141, 1977.

GERAEDTS, J.P.M. & HAAK, H.L.:

Trisomy 6 associated with aplastic anemia.

Hum. Genet., 113-115, 1976.

GOLDBERG, R., FISH, B., SHIP, A., SHPRINTZEN, R.J.:
Deletion of a portion of the long arm of chromosome 6.
Am.J.Med. Gen., 5: 73-80, 1980.

GROUCHY, J. DE,:
A case of ?6p-chromosomal aberration.
Am. J. Dis. Child., 11 (5), 1968.

GROUCHY, J. DE, EMERIT, J., AICARDI, J.:
Trisomie partielle pour le bras long d'un C (?) par
translocation t (Gp+;Cqs-).
Ann. Génét., 12: 133-137, 1969.

GROUCHY, J. DE & TURLEAU, C.:
Atlas des maldies chromosomiques.
Expansion scientifique francaise, Paris 1977.

HASSOLD, T.J., MATSUYAMA, A., NEWLANDS, I.M., MATSUURA, J.S.,
JACOBS, R., MANUEL, B., TSUEI, J.:
A cytogenetic study of spontaneous abortions in Hawaii.
Ann. Hum. Genet., 41: 443, 1978.

HEINEMANN, M.-H., BREG, R., COTLIER, E.:
Rieger's syndrome with pericentric inversion of chromosome 6.
Brit. J. Ophth., 63: 40-44, 1979.

JACOBS, P.A.:
Correlation between euploid structural chromosome rearrange-
ments and mental subnormality in humans.
Nature, 249 (6): 164, 1974.

JONGSMA, A., SOMEREN, H. von, WESTERVELD, A., HAGEMEIJER, A.,
PEARSON, P.:
Localization of genes on human chromosomes by studies of
human-chinese hamster somatic cell hybrids. Assignment of
PGM 3 to chromosome C6 and regional mapping of PGD, PGM1,
Pep-C genes on chromosome A1.
Hum. Genet., 20: 195-202, 1973.

KAISER, P.: Perizentrische Inversionen menschlicher Chromo-
somen.
Thieme, Stuttgart 1980.

KAJII, T., FERRIER, A., NIIKAWA, N., TAKAHARA, H., OHAMA, K.,
AVIRACHAN, S.:

Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses.
Hum. Genet., 55: 87-98, 1980.

KAJII, T., OHAMA, K., NIIKAWA, N., FERRIER, A., AVIRACHAN, S.:
Banding analysis of abnormal karyotypes in spontaneous abortions.
Am. J. Hum. Genet., 25: 539-547, 1973.

KINI, K.R., DYKE, D.L. VAN, WEISS, L., LOGAN, M.S.:
Ring chromosome 6; case report and review of literature.
Hum. Genet., 50: 145-149, 1979.

KREIGER, D., PALMER, C., BIEGEL, A.:
Human autosomal deletion mapping and HLA.
Humangenetik, 23: 159-160, 1974.

KUEPPERS, F., DEWALD, G., GORDON, H., PINEDA, A.:
Exclusion of the HLA-locus from a large portion of the long arm
of chromosome 6.
Hum. Hered., 27 (4): 242-246, 1977.

LAMM, L.U., FRIEDRICH, U., PETERSEN, C.B., JØRGENSEN, J.,
NIELSEN, J., THERKELSEN, A.J., KISSMEYER-NIELSEN, F.:
Assignment of the major histocompatibility complex to chromosome
no. 6 in a family with a pericentric inversion.
Hum. Hered., 24: 273-284, 1974.

LEJEUNE, J.:
Les consequences meiotiques de remaniements chromosomiques.
Ann. Génét., 8 (9), 1965.

LEJEUNE, J., RETHORE, M., BERGER, R., ABONNYE, D., DUTRILLAUX,
B., SÈLÈ, G.:
Trisomie C partielle par translocation familiale t(Cq+;Cq-)?
Ann. Génét., 11: 171-175, 1968.

LIBERFARB, R.M., ATKINS, L., HOLMES, L.B.:
Chromosome 6q- and associated malformations.
Ann. Génét., 21 (4): 223-225, 1978.

MAGENIS, R.E., CAMBERLIN, J., OVERTON, K., LOVRIEN, E.:
Linkage relationship of HLA and a familial chromosome 6
inv (pter→p23::q23→p23:: q23→qter): lack of dose
effect in a duplication-deficient offspring.
Cytogenet. Cell. Genet., 22: 418-420, 1978.

MARASCHIO, P., DANESINO, P., GARAU, A., SAPUTO, V., VIGI, V.,
VOLPATO, S.:

Three cases of ring chromosome 2, one derived from a paternal
2/6 translocation.

Hum. Genet., 48: 157-167, 1979.

MIKKELSEN, M. & DYGGVE, H.:

(6;15) translocation with loss of chromosomal material in the
patient and various chromosome aberrations in family members.
Humangenetik, 18: 195-202, 1973.

MILOSEVIC, J. & KALICANIN, P.: Long arm deletion of chromosome
no. 6 in a mentally retarded boy with multiple physical mal-
formations.

J. Ment. Def. Res., 19: 139, 1975.

MOORE, C.M., HELLER, R.H., THOMAS, G.H.:

Developmental abnormalities associated with a ring chromosome 6.
J. Med. Genet., 10 (3): 299-303, 1973.

MOORHEAD, P.S.: A closer look at chromosomal inversions.

Am. J. Hum. Genet., 28: 294-296, 1976.

NAKAGOME, G., TANAKA, T., HASHIMOTO, T., KUYAMA, M.,
MARUYAMA, M.:

Interstitial deletion 6q in a malformed boy.

Ann. Genet., 23 (1): 49-51, 1980.

NEAL, R.M. Mc, SKOGLUND, R.R., FRANCKE, U.:

Congenital anomalies including the Vater association in a
patient with a del(6)q deletion.

J. of Ped., 91 (6), 1977.

NIELSEN, J. & SILLESEN, J.:

Incidence of chromosome aberrations among 11148 newborn children.

Humangenetik, 30: 1-12, 1975.

PAGANO, L., FIORETTI, G., VETRELLA, M., RISOLO, E.,

CASUOLO, A., RENDA, S., RINALDI, A., VENTRUTO, V.:

Hereditary 3;6 translocation: three cases of multiple malformations with partial trisomy 6p21-pter.

Ann. Genet., 23 (3): 173-175, 1980.

PEARSON, G., MANN, J.D., BENSEN, J., BULL, R.W.:

Inversion duplication of chromosome 6 with trisomic codominant expression of HLA-antigens.

Am. J. Hum. Genet., 31: 29-34, 1979.

ROBERTSON, K.P., THURMON, T.F., TRACY, M.C.:

Acrocephalosyndactyly and partial trisomy 6.

Birth Defects OA Series, XI (5): 267-271, 1975.

ROHDE, R.A. & CATZ, B.:

Maternal transmission of a new group-C(6/9) chromosome syndrome.

Lancet, II: 838-840, 1964.

ROSI, G., VENTI, G., BRUSCHELLI, G., DONTI, E., BOCHINI, V.,

ARMELLINI, R.:

Trisomy 6p22-6pter due to familial t(6;13)(p22;q34or33).

Hum. Genet., 51: 67-72, 1979.

SALAMANCA-GOMEZ, F., NAVA, S., ARMENDARES, S.:

Ring chromosome 6 in a malformed boy.

Clin. Genet., 8: 370-375, 1975.

SANDLER, L. & HECHT, F.:

Genetic effects of aneuploidy.

Am. J. Hum. Genet., 25: 332, 1973.

SCHMID, W., APUZZO, V.D., ROSSI, E.:

Trisomy 6q25-6qter in a severely retarded 7-year-old boy with turricephaly, bowshaped mouth, hypogenitalism and club feet.

Hum. Genet., 46: 279-284, 1979.

SCHMIDT, A. & SAMSON, G.V.:

1. Tagung der AG klinische Genetik. Gießen 13.11.1978.

SCHROER, R.J., CULP, D.M., STEVENSON, R.E., POTTS, W.E.,
TAYLOR, H.A., SIMENSEN, R.J.:

Duplication-deletion syndrome in a family with pericentric
inversion of chromosome 6.

Clin. Genet., 18: 83-87, 1980.

SEABRIGHT, M.: Personal communication 1977 in Clark, C.
et al. 1980.

SELE, B., JOANNARD, A., JALBERT, P., BOUCHARLAT, J.:

Chromosome 6en anneau: un tableau clinique peu spécifique.

Ann. Génét., 20(4) : 232-236, 1977.

STAMBERG, J., SHAPIRO, J., VALLE, D., KUHAJADA, F., THOMAS, G.,
WISSOW, L.:

Partial trisomy 6q, due to balanced maternal translocation
(6;22)(q21;p13) or (q21;pter).

STENGEL-RUTKOWSKI, s. bei Kaiser 1980.

SVEIJCAR, J. & GEISLER, M.:

Partielle Trisomie des langen Armes von Chromosom 6.

Monatsschrift für Kinderheilkunde, 27: 212-214, 1979.

THERKELSEN, A., KLINGE, T., HENNINGSEN, K., MIKKELSEN, M.,
SCHMIDT, G.:

A family with a presumptive C/F translocation in five generations.

Ann. Génét., 14(1): 13-21, 1971.

TIPTON, R.E., BERNES, J.S., JOHNSON, W.E., WILROY, R.S.,
SUMMIT, J.R., SUMMIT, R.L.:

Duplication 6q syndrome.

Am. J. Med. Genet., 3: 325-330, 1979.

TURLEAU, C., CHAVIN-COLIN, F., GROUCHY, J. DE:

La trisomie 6p partielle.

Ann. Génét., 21(2): 88-91, 1978.

TURLEAU, C. & GROUCHY, J. DE:

Trisomy 6qter.

Clin. Genet., 19: 202-206, 1981.

WURSTER, D., POMERY, J., BENIRSCHKE, K., HOEFNAGEL, D.:
Mental deficiency and malformations in a boy with a group-
-C ring chromosome, 46 XY Cr.
J.of.Ment.Def.Res., 13: 184-190, 1969.

WURSTER-HILL, D. & HOEFNAGEL, D.:
Banding identification of chromosomal abnormalities in four
patients: r(6); t(2q-;15q); t(21q;21q); del(22q-).
J. of Ment. Def. Res., 19: 145-150, 1975.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. PFEIFFER für die
Überlassung des Themas und sowohl ihm als auch den
Mitarbeitern des Instituts für Humangenetik und
Anthropologie - im besonderen Frau Dr. med. M. MEISEL -
für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

LEBENS L A U F

Geburtsdatum: 6. Juni 1957

Geburtsort: Nürnberg

Eltern: Helmut Weigmann, geb. 22.04.1927,
Ministerialbeauftragter und
Erika Weigmann, geb. 16.07.1929, Hausfrau.

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1963 - 1967 Volksschule in Fürth.
1967 - 1976 Heinrich-Schliemann-Gymnasium
in Fürth.
1976 Allgemeine Hochschulreife am Gymnasium
in Fürth.

Studium: WS 76/77 bis WS 81/82 Studium der Medizin
an der Universität Erlangen-Nürnberg.
Seit 1978 Hochbegabtenstipendium des
Cusanuswerkes.
August 1978 Ärztliche Vorprüfung
August 1979 Ärztliche Prüfung Teil I
März 1982 Ärztliche Prüfung Teil II
SS 82 bis WS 82/83 Studium der Medizin an
der Universität Rennes/ Frankreich.
SS 83 Studium der Medizin an der Universität
Erlangen-Nürnberg.
Oktober 1983 Ärztliche Prüfung Teil III
2. November 1983 Approbation als Arzt.

Beruf: Seit dem 21. November 1983 Assistenzärztin
an der Kinderklinik in Bamberg.

